

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

78

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Gabriel VIGOUREUX

Né le 17 Janvier 1915, à Avallon (Yonne).

Présentée et soutenue publiquement le 19..

31 JAN 1945

LE

TRAITEMENT DES POLYGLOBULIES

L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE

Président : M. DUVOIR, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, rue Deparcieux, 29

1945

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **VIGOUREUX.**

Prénom : **Gabriel.**

Date de Soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

VIGOUREUX (Gabriel). — Le traitement des polyglobulies. — L'ankylostomothérapie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 92 p., 8 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

VIGOUREUX (Gabriel). — Le traitement des polyglobulies. — L'ankylostomothérapie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 92 p., 8 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

VIGOUREUX (Gabriel). — Le traitement des polyglobulies. — L'ankylostomothérapie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 92 p., 8 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

VIGOUREUX (Gabriel). — Le traitement des polyglobulies. — L'ankylostomothérapie. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8°, 92 p., 8 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

 **Gabriel VIGOUREUX**

Né le 17 janvier 1915, à Avallon (Yonne).

Présentée et soutenue publiquement le..... 19..

LE

TRAITEMENT DES POLYGLOBULIES

L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE

Président : M. DUVOIR, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1945

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Justin BEZANÇON
Technique opératoire	MOULONGUET
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance....	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.....	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	BROCQ.
	QUENU.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	LANTUEJOL.
Clinique d'accouchement	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
Professeurs sans chaire	GIROUD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAT	Pathologie médicale.
N.	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
N.	Hydrologie.	LAVIER	Parasitologie.
BONNET	Bactériologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BROUET	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
CACHERA	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Mager)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	RENARD	Ophthalmologie.
DEGREZ (H.).	Physique.	RICHET	Physiologie.
DESAILLE	Médecine légale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	SOULIE	Pathologie médicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.		
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
LE LORIER	Obstétrique.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		DE GAUDART ..	
LAROCHE Guy ..		D'ALLAINES ..	
MOREAU		MOULONGUET ..	

M.	
ECALLE	Clinique obstétricale

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE

A MA MERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVOIR

Professeur de la Chaire de Médecine Légale
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse consacrée à un sujet
qui lui tient particulièrement à
cœur puisqu'il est l'auteur de
cette admirable méthode de trai-
tement qu'est l'Ankylostomothé-
rapie.*

AU DOCTEUR L. POLLÉT

Qui m'a inspiré cette thèse et m'a guidé dans mon travail et qui, ancien assistant du Professeur DUVOIR, a collaboré avec lui au chevet du premier malade traité par cette thérapeutique nouvelle.

AU DOCTEUR LUCIEN BRUMPT

Chef de Clinique Médicale

qui m'a prêté une aide très amicale.

Il m'a prodigué ses conseils éclairés sur une question qu'il connaît particulièrement puisque dans les dix cas connus à Paris de polyglobuliques traités par l'Ankylostomothérapie il a été chargé de pratiquer l'infestation. C'est à lui que je dois la plupart des observations qui illustrent cette thèse.

Je le remercie tout particulièrement de sa bienveillance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE.

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON.

MONSIEUR LE DOCTEUR RAMON.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER.

MONSIEUR LE DOCTEUR DESPLAS.

EXTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR BERGERET.

MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVALLEY.

MONSIEUR LE DOCTEUR HAGUENAU.

MONSIEUR LE DOCTEUR LAQOMME.

MONSIEUR LE DOCTEUR BENOIST.

MONSIEUR LE DOCTEUR POLLET.

INTRODUCTION

C'est en 1892 que VAQUEZ décrivit pour la première fois la polyglobulie primitive ou érythrémie.

Depuis trois ans KREHL étudiait les polyglobulies secondaires et l'érythrémie s'en distinguait par son absence complète d'étiologie et par individualité clinique nette.

Le premier cas décrit portait sur un vieux soldat de la guerre de 1870 qui présentait, en plus de l'augmentation du nombre de ses globules rouges, une splénomégalie, une hépatomégalie et une coloration rouge violacée des téguments.

Confirmée par les résultats de l'autopsie faite en 1895 et par de nouvelles publications dues à OSLER et TURCK, la polyglobulie primitive telle qu'elle fut décrite en 1892 porta alors le nom de maladie de VAQUEZ.

Dans les années qui suivirent de nombreuses formes cliniques furent publiées, les uns avec des symptômes nouveaux, les autres, au contraire, avec une symptomatologie très pauvre et, bien souvent, chacune de ces formes fut étiquetée d'un nom propre. Mais, dans tous les cas, deux conditions se retrouvent sans lesquelles le terme de polyglobulie primitive perd sa raison d'être, c'est l'augmentation du nombre des hématies et l'absence complète d'étiologie.

Actuellement, malgré le grand nombre de formes cli-

niques, les symptômes des polyglobulies sont bien connus et classés. On réserve le nom de maladie de VAQUEZ à la forme typique telle qu'elle fut décrite dans l'observation princeps de 1892. Rappelons-en rapidement les principaux signes.

L'érythrose est nette, constituée par un fin lavis de petits vaisseaux dilatés. Elle siège sur le visage surtout, sur le cou, sur le tronc et sur les membres. Les muqueuses sont, elles aussi, colorées.

La splénomégalie est un signe très important, mais inconstant; elle peut être de volume variable, tantôt modérée, tantôt considérable.

Le foie, que VAQUEZ avait décrit comme hypertrophié, est très souvent normal.

D'autres signes sont fréquents : telle la dilatation des veines du fond de l'œil, d'apparition précoce. Des phénomènes douloureux aux extrémités osseuses ou aux articulations, des troubles digestifs, de l'albuminurie, de petits troubles nerveux complètent le tableau clinique.

Plus graves sont les troubles circulatoires : hémorragies et thromboses provoquant d'importants désordres nerveux : paralysies diverses.

L'examen du sang est capital. C'est sur la constatation d'un chiffre anormalement élevé de globules rouges qu'on affirmera le diagnostic de maladie de VAQUEZ. Variable d'un examen à l'autre, il peut osciller entre cinq et six millions comme il peut atteindre neuf à dix millions et même davantage. Ces globules rouges sont normaux aussi bien quant à la taille qu'à la forme et à la constitution. La résistance globulaire est normale, mais la vitesse de sédimentation est considérablement retardée dans les vingt-quatre heures et le sédiment présente un volume double.

Le chiffre des leucocytes est habituellement augmenté,

avec polynucléose allant de 75 à 95 % et avec réaction myélocytaire forte.

L'hémoglobine est au-dessous de la normale, mais l'augmentation n'est pas parallèle à celle des globules rouges, de sorte que la valeur globulaire est abaissée.

La coagulation est souvent troublée : irrétractilité du caillot qui se redissout après agitation.

L'examen du sang présente donc un intérêt diagnostique considérable et, comme on le verra en étudiant les différents traitements des polyglobulies, il devient indispensable de le répéter très fréquemment pour suivre l'évolution de la maladie et régler l'action des agents thérapeutiques utilisés qui, sans cela, risqueraient de provoquer de graves lésions.

Les formes cliniques de la maladie de VAQUEZ en diffèrent peu dans l'ensemble. La plus fréquente, la maladie de GEISBOCK ou polyglobulie hypertonique se caractérise par une polyglobulie avec hypertension, dilatation du cœur, mais sans grosse rate. La maladie de DELL CASTELLO est une polyglobulie hypertensive avec splénomégalie.

Il existe encore des formes associées à des syndromes polyglandulaires et une forme plus rare, dite de ESCUDERO, due à la réactivation d'une moëlle qui avait déjà subi son involution physiologique.

Il existerait encore des formes congénitales et des formes familiales. Citons encore la polycythémie préleucémique et l'érythrémie subleucémique.

L'évolution de la polyglobulie primitive est lente mais la maladie ne guérit pas et aboutit à la mort en quelques années, pouvant être abrégée par des complications dont les plus redoutables sont les hémorragies cérébrales ou méningées et les thromboses artérielles qui peuvent produire le ramollissement cérébral avec hémiplégie et aphasie et la gangrène des membres (ACHARD).

La gravité de cette maladie est encore accusée par le fait qu'il n'existait pas de traitement étiologique et ceci est dû à ce que l'étiologie et la pathologie en sont à peu près entièrement inconnues. La ponction sternale et l'autopsie permettent bien de constater une hyperactivité érythropoïétique ordonnée de la moëlle osseuse, mais par quel processus se produit-elle ? Est-ce sous l'influence d'un centre régulateur de la production des cellules sanguines avec participation du lobe antérieur de l'hypophyse ? Ou, suivant l'hypothèse de M. CARNOT, serait-elle due à la sécrétion d'une hormone hémopoïétique identique au principe de CASTLE qui opposerait ainsi anémie pernicieuse et polyglobulie, l'une étant due à une carence, l'autre à un excès de principe de CASTLE ?

Quoi qu'il en soit, l'accord n'est pas fait sur l'étiologie et la pathogénie des polyglobulies primitives. Ces diverses théories n'ont pas été à même de fournir une arme vraiment efficace au thérapeute. Pendant toutes ces dernières années, il devait se contenter d'un traitement symptomatique. Nombreux furent les essais et leur nombre même est bien la preuve de leur médiocre efficacité. Quinine, arsenic, iodothyridine, extraits d'hypophyse furent vite abandonnés et oubliés. Les inhalations d'oxygène subirent le même sort. Le benzol est une arme dangereuse et difficile à manier, ainsi que le Thorium X qui cependant est encore utilisé par quelques-uns.

D'autres traitements enfin apparurent qui soulevèrent, un temps du moins, de grands espoirs. Il s'agit des extraits de rate, de la phényldrazine et de la radiothérapie. Une dernière thérapeutique vient d'être instituée : l'hépatothérapie préconisée par M. ABRAMI.

Les succès obtenus par ces différents traitements furent presque toujours de courte durée et les échecs complets qu'ils provoquèrent incitèrent alors en 1938 MM. DUVOIR-L. POLLET et L.-C. BRUMPT à tenter un essai entiè-

rement nouveau : ils cherchèrent un agent destiné, non seulement à soustraire une partie de la masse sanguine mais surtout à agir sur le processus sanguiformateur. Cet agent leur parut pouvoir être réalisé par l'ANKYLOSTOMA DUODENALE qui provoque une anémie et entrave la régénération globulaire par la production de toxines et par la destruction de la muqueuses duodénale. D'autre part, ce parasite n'entraîne pas de maladie grave et est facile à éliminer si c'est nécessaire.

On peut comparer cet essai avec le traitement classique de la Paralyse Générale par la Malariathérapie. Dans les deux cas, il s'agit de traiter une maladie grave et ordinairement incurable par les moyens habituels et dans les deux cas, le traitement consiste à provoquer une nouvelle maladie facile à guérir.

Si les polyglobulies primitives ont jusqu'ici bénéficié seules des essais de traitement, c'est que la logique voulait que dans les polyglobulies secondaires, il suffit de traiter la maladie causale pour faire baisser le nombre des globules rouges. Cependant, nombreuses sont les causes de polyglobulie réactionnelle. Nous connaissons bien la polyglobulie des altitudes, permanente chez les sujets habitant certains plateaux montagneux des Andes.

Certaines polyglobulies secondaires sont congénitales, en cas de rétrécissement de l'artère pulmonaire par exemple. D'autres sont dues à un obstacle respiratoire : sclérose pulmonaire, emphysème, tuberculose pulmonaire, sténose laryngée. La sclérose de l'artère pulmonaire en est encore une cause; la polyglobulie fait partie du tableau clinique des cardiaques noirs. Enfin, les intoxications arsenicales, phosphorées et oxycarbonées donnent lieu à des augmentations passagères ou permanentes du nombre des globules rouges.

Si la cause de la polyglobulie est connue, elle n'en est pas toujours pour cela à portée des moyens thérapeuti-

ques que nous possédons et cette polyglobulie peut devenir dans certains cas à elle seule une véritable complication de la maladie qui la provoque. C'est pourquoi, en l'absence ou en cas de non efficacité du traitement étiologique il peut devenir intéressant, chez un pneumopathique par exemple, de traiter isolément cette polyglobulie.

Ce fait est apparu au Professeur HARVIER qui n'a pas hésité à pratiquer l'Ankylostomothérapie chez un sujet porteur d'une pneumopathie chronique et dont le chiffre des globules rouges était de 7.300.000.

L'Ankylostomothérapie qui, au début, paraissait réservée au traitement des polyglobulies primitives voit donc ses indications s'étendre aux polyglobulies secondaires dont la polyglobulie prise comme symptôme isolé devient gênante pour le malade. Dans ces cas elle n'est strictement qu'une thérapeutique symptomatique. Dans le cas d'une polyglobulie primitive au contraire, l'étude de ce mode de traitement nous montrera qu'elle est peut-être plus qu'une thérapeutique symptomatique et qu'elle s'attache à détruire la cause même de la polyglobulie.

La première partie de ce travail se propose d'étudier les principaux traitements classiques des polyglobulies et leurs résultats en insistant particulièrement sur les extraits de rate, la phénylhydrazine et la radiothérapie.

La deuxième partie sera réservée à l'Ankylostomothérapie, sur quelles bases elle repose, sa simplicité d'application et sa technique, son innocuité absolue, ses résultats avec l'exposé des observations parvenues à notre connaissance.

PREMIERE PARTIE

LÉS TRAITEMENTS CLASSIQUES

L'étiologie et la pathogénie des polyglobulies primitives étant inconnues, il était impossible d'appliquer un traitement spécifique. On devait donc se contenter d'agir sur les symptômes. Un certain nombre de substances furent mises en jeu, qui obtinrent des résultats certains mais éphémères. C'est ainsi que la quinine, l'iodothyline, l'extrait d'hypophyse et l'arsenite de potasse à hautes doses furent vite abandonnés.

Les inhalations d'oxygène n'amenèrent aucune amélioration.

Le benzol, après une augmentation passagère des hématies réduit leur nombre, mais les résultats sont médiocres et de plus c'est un médicament dangereux à employer.

Il existe enfin quelques médicaments que l'on peut prescrire comme adjuvants, tel le citrate de soude, qui agit en fluidifiant le sang et tente aussi de s'opposer à l'apparition des complications de la polyglobulie.

En réalité, trois traitements se partageaient ces dernières années la faveur des thérapeutes : les injections d'extraits de rate, la phénylhydrazine et la radiothérapie.

1°. — LES INJECTIONS D'EXTRAITS DE RATE

HISTORIQUE.

La physiologie de la rate est complexe et demeure obscure sur bien des points, aussi l'action des extraits de rate ne l'est-elle pas moins.

En 1903, M. BAYLE (de Cannes) essaya dans la tuberculose pulmonaire les injections d'extrait de rate. Il obtint, prétendit-il des résultats. M. ARMAND-DELILLE expérimenta ensuite cette méthode avec succès dans son service d'enfants à Paris. Parmi les signes d'amélioration que détermine la thérapeutique splénique; M. BAYLE mentionne comme un phénomène absolument constant, l'augmentation du nombre des globules rouges, augmentation qui atteint le plus souvent 1.000.000 au cours du traitement, avec enrichissement parallèle en hémoglobine. Il remarque aussi que la médication est suivie d'une leucocytose à prédominance lymphocytaire et éosinophilie.

Par la suite, la valeur thérapeutique des extraits de rate dans la tuberculose a été très discutée, mais leur action hématopoiétique a été confirmée par de nombreux auteurs étrangers soit chez des tuberculeux, soit chez des anémiques.

Plus tard encore, on vit, chose paradoxale, attribuer à l'extrait splénique de nouvelles indications en contradiction avec tous ces faits. D'une part, avec NIPPERDEY : le traitement de la polyglobulie, d'autre part avec MAYR

et MONTCORPS le traitement des éosinophilies et en particulier des dermatoses qui les accompagnent souvent.

L'étude des éosinophilies et des dermatoses n'entre pas dans le cadre du sujet de ce travail aussi les laisserons-nous de côté.

BASES DU TRAITEMENT.

Les essais de traitement des polyglobulies par les extraits de rate procèdent d'une idée directrice très simple.

Les faits historiques expérimentaux et pathologiques sont nombreux qui démontrent le rôle joué par la rate dans la destruction des globules rouges. Parmi les hypothèses physiologiques, la plus simple est celle qui attribue à la rate une hormone capable d'hémolyser les globules rouges.

GILBERT et CHABROL, N. EDDY ont montré que, *in vitro*, dans certaines conditions favorables on pouvait constater cette action hémolytique.

N. EDDY a montré que, *in vivo*, l'injection de poudre splénique desséchée, dissoute dans du sérum physiologique peut déterminer chez le lapin un abaissement du nombre des globules rouges.

Le Professeur VERZAR de Debreczen s'est spécialement attaché à l'étude de l'antinomie que présente l'action de la rate, s'attachant à montrer les conditions qui expliquent la prédominance de l'effet hyperglobinisant dans tel cas, celle de l'effet hypoglobinisant dans tel autre. Son élève ZIH a montré que chez le lapin de petites doses d'extraits (1 à 15 cgr. de poudre) avaient surtout une action hémopoiétique, alors que les doses fortes (40 à 100 gr.) sont plutôt hémolytiques. Mais à doses égales, les animaux qui ont des chiffres globulaires élevés sont

plus sensibles aux effets hémolytiques et les animaux qui ont des chiffres globulaires faibles, aux effets hémopoïétiques.

A l'heure actuelle on s'accorde généralement pour admettre que la fonction sanguine de la rate est une fonction de rénovation. Une fois passée la période infantile elle n'a pas de fonction directement hématoïétique, mais elle facilite à la fois la destruction des globules rouges usés et l'utilisation des matériaux qu'ils contiennent pour l'édification des globules jeunes.

Il est possible que la polyglobulie soit due à la survivance trop prolongée de globules trop vieux : on peut alors penser que l'extrait de rate apporte à l'organisme un facteur déficient qui lui permet de se débarrasser de ces globules inutiles.

TECHNIQUE DU TRAITEMENT.

La première tentative paraît avoir été celle de BLUMENTHAL qui réussit à faire baisser une polyglobulie de 11.500.000 à 7.000.000 par l'injection d'un extrait splénique.

La première observation complète qui nous est parvenue est celle de NIPPERDEY de Charlottenburg. Elle concerne une femme de 35 ans qui se plaignait de troubles variés : céphalée, vertiges, asthénie progressive, crises douloureuses épigastriques, conjonctivites à répétition.

La coloration spéciale des téguments et des muqueuses fit soupçonner l'érythrémie. La numération globulaire indiquait 8.135.000. Le taux d'hémoglobine était de 160 pour 100, la pression artérielle à 14 1/2-10. Le sang hypervisqueux avec un temps de coagulation très raccourci. Le foie et la rate n'étaient pas augmentés de volume. La malade commence son traitement le 5 décembre 1927. A

partir de cette date, elle absorba chaque jour 250 gr. de rate fraîche. La préparation de cette rate nécessita beaucoup de soin et de variété dans la présentation pour ne pas en fatiguer la malade et lui faire absorber en aussi grande quantité un morceau habituellement peu appétissant. Elle suivit son régime régulièrement sans autre traitement et la chute de l'hyperglobulie fut rapide. De 8.135.000 le 1^{er} décembre, le taux des globules rouges tombe à 5.255.000 le 16 février suivant et l'hémoglobine n'est plus qu'à 106 %. En même temps, les phénomènes subjectifs disparaissent. Le traitement ayant été suspendu une semaine, les globules rouges augmentent pour diminuer après une nouvelle prise de rate fraîche.

NIPPERDEY remplace ensuite la rate fraîche par des extraits de rate en poudre dont une dose de trois cuillerées à soupe par jour maintient stable la courbe des globules rouges aux environs de 5.000.000.

Un deuxième malade de NIPPERDEY est traité de la même façon et, de même, équilibré par une dose suffisante d'extrait de rate en poudre.

Un troisième malade est traité avec le même succès par trois injections sous-cutanées quotidiennes d'une préparation d'extrait splénique.

Il est à noter que chez ces trois malades, l'arrêt de la médication entraîne systématiquement et presque immédiatement l'ascension du chiffre des globules rouges.

Un grave inconvénient de cette méthode, signalé par NIPPERDEY lui-même, est que certains malades ne peuvent supporter ce traitement que peu de temps ou même manifestent dès le début une intolérance gastrique absolue. Aussi tous les essais plus récents ont été faits avec des extraits de rate et non plus avec de la rate fraîche. LICHTWITZ et FRANCKE rapportent deux observations de malades améliorés sous l'influence de ce traitement. TRIEDEMANN et DEICHER-PETZETAKIS en rapportent d'autres.

RESULTATS.

Mais, tous ces succès ne vont pas sans contre-partie et NIPPERDEY lui-même a rapporté ses propres échecs et reconnaît que plusieurs médecins allemands lui avaient confié oralement les leurs. En France, P. EMILE-WEILL a essayé également la rate en nature dans l'érythémie et il n'a obtenu aucune baisse de la polyglobulie (communication orale). Il est vrai que NIPPERDEY insiste sur la nécessité de donner une forte dose. Il faudrait dépasser un seuil, variable d'ailleurs d'un sujet à l'autre, mais qui n'est jamais inférieur à 250 gr. de rate fraîche ou à la quantité équivalente d'extrait. De plus, on n'a pas à craindre une dose excessive, car NIPPERDEY ne croit pas que la baisse globulaire déterminée par l'extrait de rate puisse descendre au-dessous de la normale. Chez les sujets normaux ces extraits seraient sans action.

Quels que soient les espoirs qu'ait fait naître cette nouvelle méthode de traitement de l'érythémie on doit avouer que ses échecs successifs lui portèrent de rudes coups. Il y avait pourtant là un germe que peut-être les médecins n'ont pas su faire croître. La faute en est peut-être à ce que la physiologie de la rate est encore loin d'être connue. Sa complexité paraît grande et on n'a pas su encore déterminer chacune de ses actions. Le jour où l'on saura avec certitude isoler et doser le facteur hémolytique qu'elle contient vraisemblablement peut-être y retrouverons-nous une arme plus efficace pour le traitement de l'érythémie.

2°. — LA PHENYLHYDRAZINE

HISTORIQUE.

La phénylhydrazine est une base, dérivé phénolé de l'hydrazine. On savait depuis longtemps qu'elle a la propriété de réduire l'hémoglobine et de la décomposer en pigments et protéine. En 1884, HOPPE-SEYLER et GEORG s'en étaient servis pour provoquer des anémies expérimentales. Mais ce n'est qu'en 1908 que MORAVITZ et PRATZ proposèrent de traiter la polyglobulie par la phénylhydrazine et des essais ne furent tentés qu'en 1918 par EPPINGER et KLOSS. Ils se servirent chez quatre malades de solution de phénylhydrazine à 5 % à la dose de 10 cc. en injections sous-cutanées, bientôt remplacées par des prises per os. Les résultats furent satisfaisants mais éphémères.

Les essais suivants par d'autres auteurs donnèrent des accidents, tels que ictère intense, anémie grave, dues aux trop fortes doses données. Plus tard, en 1923, GEISBOCK abandonne cette méthode à cause de ses inconvénients, bien qu'il en reconnaisse l'intérêt. A cette époque certains auteurs vantent le médicament alors que d'autres le dénigrent, si bien que VAQUEZ lui-même se voit dans l'obligation à plusieurs reprises de mettre les choses au point et de proposer une posologie précise de la phénylhydrazine.

POSOLOGIE.

VAQUEZ distingue pour la posologie de la phénylhydrazine les doses d'attaque et les doses d'entretien, les premières étant destinées à ramener le chiffre des globules rouges à la normale, les secondes à l'y maintenir.

Les auteurs diffèrent d'avis quant à l'importance des doses, les uns donnant de fortes doses, les autres des doses faibles. Ces écarts s'expliquent par le fait que tous les malades ne réagissent pas de la même façon au médicament; il est donc difficile de prescrire une dose uniforme qui serait sans effets dans certains cas et toxiques dans d'autres. Il faut également se rappeler que la « dose maniable » (VAQUEZ), c'est-à-dire l'intervalle qui sépare la dose utile de la dose toxique, est très faible, et ne prescrire qu'avec la plus grande prudence en suivant l'hémolyse par des examens de sang répétés et rapprochés.

VAQUEZ conseille de commencer par donner 0 gr. 05 à 0 gr. 10, suivant le poids du sujet et l'importance de la polyglobulie. Après le quatrième jour, si l'examen n'a pas donné de modifications, on augmente de 0gr. 05 pour une nouvelle période de quatre jours, et ainsi de suite. Il est rare qu'il soit nécessaire de dépasser 0 gr. 25, mais, de toutes façons il faut arrêter le médicament lorsque le sujet a pris 3 gr. de phénylhydrazine, pour éviter les effets d'accumulation. L'hémolyse est annoncée par une poussée leucocytaire qu'elle précède de peu. On cesse le médicament lorsque le nombre des globules rouges est revenu aux environs de 5.000.000, car l'effet du médicament se fait encore sentir de une à trois semaines après l'arrêt.

La dose d'entretien obtenue par tâtonnements est plus faible; de 0,10 à 0,20 en un, deux ou trois jours consé-

cutifs par semaine suffisent habituellement et cette dose reste fixe pour chaque malade, l'accoutumance ne se produisant pas. Tout au plus note-t-on parfois une légère résistance au médicament, mais toujours transitoire.

Le sel à donner est le chlorhydrate de phénylhydrazine, produit cristallisé, qui se prend en cachets de 0 gr. 05, mais doit être employé frais. L'acétylphénylhydrazine a été lui aussi employé avec avantage. Il serait plus stable et moins brutal.

ACTION DU MEDICAMENT.

Dans l'étude du médicament et de son action pharmacodynamique et thérapeutique VAQUEZ décrit les réactions hématologiques qu'il entraîne. Plus ou moins tôt et selon les doses, le chiffre des globules rouges s'abaisse en même temps qu'apparaissent des signes de rénovation sanguine anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie et surtout un taux anormal de normoblastes et de mégakaryoblastes. L'hémoglobine diminue également mais dans une proportion moindre que le chiffre des globules rouges. Pour les plaquettes sanguines, les résultats sont variables.

La viscosité subit une réduction parfois considérable, quoique non parallèle à celle des hématies. Il se produit également une poussée de leucocytose qui, d'après VAQUEZ, ne serait pas aussi considérable que la plupart des auteurs l'admettent, ne dépassant pas en général 30.000 éléments. Elle précède l'apparition de l'hémolyse et est d'un grand intérêt pour la conduite du traitement.

Le traitement par la phénylhydrazine fatigue le malade, mais cette fatigue disparaît lorsque le taux des globules rouges ayant atteint la normale on cesse le médicament. L'érythrose diminue, les douleurs des membres

disparaissent, la rate, à moins qu'elle ne soit scléreuse, tend à revenir à un volume normal, la pression artérielle baisse mais non constamment.

RESULTATS.

Les résultats publiés par VAQUEZ paraissent certes intéressants. Il raconte l'histoire d'un de ses malades soignés depuis six ans et qui a pu abandonner tout traitement depuis dix-huit mois; à ce propos il parle de guérison. En réalité, ce cas est une exception. Le mieux que l'on puisse attendre de la phénylhydrazine est de tenir la maladie en échec pendant de nombreuses années, mais non de la guérir.

DANGERS DU MEDICAMENT.

De plus, ce corps semble plus dangereux que VAQUEZ ne le dit. Des recherches récentes en ont montré la toxicité. Les plus importantes, dues à N. FIESSINGER et à Madame LAUR ont montré qu'elle était redevable d'altérations sanguines, hépatiques et rénales. L'altération sanguine est surtout une réticulocytose. Au point de vue hépatique, la phénylhydrazine étant hémolytique est capable d'engendrer un ictère. Mais cet ictère est-il uniquement hémolytique ? S. ACOBE dans un travail fait à Fribourg-i-B le soutient, car il a observé chez le chien un ictère avec bilirubinémie et bilirubinurie dans les trois à quatre heures qui ont suivi l'injection de phénylhydrazine. Par leur précocité, cette bilirubinémie et cette bilirubinurie ont certainement des caractères hémolytiques. De plus, l'examen du foie ne lui a pas montré de lésions hépatiques. Par contre, MELCHIOR, ROSENTHAL et LICHT n'ont pas pu reproduire l'ictère chez le chien hépa-

tectomisé. N. FIESSINGER a repris ces expériences chez le lapin et observe vingt-quatre heures après l'injection intra-portale de phénylhydrazine des lésions hépatiques de dégénérescence granuleuse avec quelques figures d'hémogénéisation étoilée et de vacuolisation. De plus, ces animaux présentaient des lésions du parenchyme rénal. VAQUEZ admet ces lésions mais affirme qu'elles se réparent rapidement, aussi bien les lésions hépatiques et rénales que l'altération sanguine.

Dans un important travail où ils rappellent longuement les différentes lésions observées dans l'intoxication par la phénylhydrazine MM. les Docteurs P. DERVILLE et LANZAC-FATTE de Bordeaux font remarquer que les doses expérimentales employées pour obtenir ces lésions ne sont jamais administrées chez l'homme. Même les petites doses répétées, administrées en vue d'obtenir l'intoxication expérimentale chronique sont encore cinq à six fois supérieures aux doses prescrites par les thérapeutes. Il existe donc une marge étendue entre les doses médicamenteuses et les doses créant des lésions hépatorénales. Cependant il ne faut pas oublier que selon les cas, cette prétendue « marge de sécurité » peut être essentiellement variable et trompeuse. Il faut tenir compte des prédispositions particulières à chacun, des idiosyncrasies, causes d'accidents d'intolérance.

Enfin, VAQUEZ et MOUQUIN ont signalé la possibilité d'accidents éventuels : l'ictère dont il faut déterminer l'origine sanguine ou hépatique. M. DUVOIR et J. BERNARD en signalent une observation qu'ils ont publiée : ictère avec phénomènes généraux graves, mais heureusement suivi de guérison. Les thromboses veineuses qui existent dans l'érythémie en dehors de tout traitement par la phénylhydrazine seraient plus fréquentes après la prise de ce médicament; on peut leur incriminer comme étiologie soit la destruction globulaire trop forte soit une augmentation du chiffre des plaquettes. La production

d'une hépatomégalie rapide et enfin l'apparition d'une anémie aiguë due à une chute brusque du chiffre des globules sont des accidents que l'on peut voir se produire. Cette anémie a été observée même dans des cas où le médicament fut administré suivant les règles de prudence édictées par MM. VAQUEZ et MOUQUIN. Mais la zone maniable du médicament est si étroite qu'il est aisé d'en sortir, d'où la nécessité absolue de pratiquer des numérations globulaires répétées. De plus, la phénylhydrazine peut n'exercer aucune action pendant un certain laps de temps et ensuite, subitement, déclencher une anémie brusque qui dépasse celle que l'on voulait obtenir comme s'il y avait effet d'accumulation dans l'organisme.

Tous ces faits restreignent le champ d'action de la phénylhydrazine en matière de thérapeutique, malgré son efficacité indiscutable dans le traitement de la polyglobulie essentielle.

Les avantages que représentent cette efficacité ne sauraient compenser tous ses inconvénients, ses dangers même; c'est pourquoi il fallait trouver autre chose. La radiothérapie paraissait être la nouvelle arme qui convenait. Depuis quelques années, elle donnait de grands espoirs dans le traitement de différentes maladies et les thérapeutes l'étudièrent notamment dans ses actions sur les éléments figurés du sang.

3°) LA RADIOTHERAPIE

HISTORIQUE.

C'est en 1903 que furent publiées les premières observations de leucémies traitées par les Rayons X. Les résultats obtenus attirèrent aussitôt l'attention sur les modifications que cet agent physique peut faire subir à la composition du sang, tant normal que pathologique.

L'année suivante pour la première fois VAQUEZ et LAUBRY firent l'essai de ce traitement dans un cas de polyglobulie qu'ils soumirent à quelques séances d'irradiation de la rate. Cet essai ne donna pas de résultats appréciables. Depuis les travaux de LUDIN en 1917 on remplaça l'irradiation de la rate par l'irradiation des os longs et du sternum. La technique se modifie donc; c'est maintenant la moëlle que l'on veut atteindre. D'autre part on emploie des rayons de plus en plus pénétrants.

Dans sa thèse parue en 1923, MOUQUIN relate quatre observations d'érythrémie traitées par cette technique. Les résultats sont : un succès depuis huit mois, deux échecs et un cas trop récent pour être jugé, mais paraissant favorablement influencé. Il conclut alors qu'il est nécessaire pour obtenir un résultat d'employer des doses fortes sur les épiphyses les faibles irradiations de la rate paraissant inactives. L'action immédiate sur le taux des globules rouges est à peu près toujours heureuse mais de courte durée. Les doses très fortes seules pourraient

amener une amélioration plus longue, d'ailleurs inconstante. F. BARDIN dans sa thèse de Paris en 1929 conclut que l'irradiation de la moëlle active des os à doses fortes produit presque toujours un bon résultat mais de durée très variable, courte le plus souvent et n'empêchant pas le cours fatal de la maladie.

TECHNIQUE.

La technique qu'il propose suivant les indications du Docteur SOLOMON est la suivante. A chaque séance on applique une dose de 500 R par champ irradié, rayonnement de pénétration moyenne filtré sur 0 mm. 5 de cuivre plus 1 mm. d'aluminium. On irradie deux champs par séance, deux séances par semaine jusqu'à une dose de 5.000 R par champ irradié. L'irradiation portera sur la rate, le sternum, les os longs, les vertèbres. Six à huit semaines après la dernière irradiation une nouvelle série sera entreprise. Les séries d'irradiation doivent être continuées jusqu'à obtenir un taux normal de globules rouges. Les examens du sang seront répétés pour suivre l'action du traitement.

A. — LA TELEROENTGENTHERAPIE.

M.M. MARCHAL-MALLE et SOULIE en 1935 emploient une nouvelle méthode basée sur celle préconisée depuis 1929 par TESCHENDORF dans les leucémies : la téléroentgenthérapie totale. Le principe est d'irradier dans une même séance la totalité de l'organisme avec des doses très faibles et très pénétrantes de Rayons X permettant de « baigner » en quelque sorte l'ensemble des organes hématopoïétiques. MARCHAL, MALLET et SOULIE utilisent

des doses infimes de 10 à 20 r en moyenne et le traitement comporte trois étapes : la première de tâtonnements destinée à préciser la tolérance individuelle pour atteindre peu à peu la dose utile, tout en surveillant le sang par des examens répétés, car il faut savoir que la zone maniable est très étroite. La deuxième période est celle des doses efficaces prolongée jusqu'à obtenir un taux de globules rouges de 5 à 6 millions. Enfin, la troisième est la période d'entretien nécessitant, suivant que l'indique l'examen du sang, des doses se rapprochant plus ou moins de la dose efficace, mais plus espacées.

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA TELEROENTGEN-THERAPIE.

Les avantages de cette méthode, d'après MM. MARCHAL-MALLET et SOULIE résident dans ce caractère global des irradiations qui, intéressant la totalité du système hématopoïétique, élimine ainsi les réactions compensatrices possibles dans la radiothérapie localisée. Mais à côté de cet avantage surgit une source de dangers vis-à-vis des différentes fonctions de la moëlle osseuse. A prolonger ou à utiliser des doses trop fortes sans contrôle hématologique on risque de déterminer une aplasie médullaire limitée tantôt à l'érythropoïèse, tantôt à la granulopoïèse, tantôt à l'élaboration des plaquettes. Il est évident que lorsqu'une telle éventualité se réalise on reste absolument désarmé.

On doit également redouter l'anémie tardive, l'action retardée des rayons X manifestant ainsi ses effets. Enfin il y a d'autres inconvénients signalés par MM. MARCHAL-MALLET et SOULIE eux-mêmes ; le mal des rayons est fréquent quoique de courte durée, mais nécessitant de différer les irradiations s'il persiste après la quatrième ou cinquième séance. On peut également obtenir une méno-

pause artificielle et enfin, outre l'anémie, provoquer une leucopénie.

RESULTATS.

En 1937, MM. DECOURT, JOLY et BLAISE signalent un cas de maladie de VAQUEZ qu'ils traitent par cette méthode avec résultat immédiat satisfaisant.

Mais, bientôt, les échecs apparaissent. BERTHOU et MARCOULIDES signalent leur cas qu'ils doivent soumettre à la phénylhydrazine. A leur tour, en 1942, MM. GUILLAIN, P. MATHIEU et J. LEREBoullet publient un cas de maladie de VAQUEZ chez une femme qui fut soumise à la téléroentgenthérapie totale et reçut 300 r par voie antérieure et 300 r par voie postérieure sans que le nombre des globules rouges ait manifesté la moindre tendance à baisser. Cette même malade fut soumise trois mois plus tard à un traitement d'irradiations de la région pylorique qui, en trois mois, amena la chute des hématies.

B. — L'IRRADIATION DU PYLORE

Ce nouveau procédé est dû à HITZENBERGER. S'appuyant sur les affirmations de STRAUSS et CASTLE au sujet du principe antianémique de l'estomac, il présente l'anémie pernicieuse et l'érythrémie comme deux maladies diamétralement opposées représentant respectivement le résultat d'une insuffisance et d'une hyperproduction du facteur gastrique. En 1934, il soutient que la résection du pylore était le véritable traitement étiologique de l'érythrémie, mais que cette thérapeutique ne pouvait être envisagée qu'au cas où il existerait en même temps un ulcère pylorique.

Dans deux cas d'érythémie sans ulcère, HITZENBERGER essaie d'irradier l'estomac, mais la réduction du nombre des globules rouges qu'il obtient ne persiste pas après quelque mois et l'auteur conseille alors la téléroentgénéthérapie totale.

En 1938, FIND ANDERSEN, TORBEN GEILL et Em. SAMUELSEN reprennent cette idée de traitement destiné à combattre l'hyperproduction supposée du facteur intrinsèque, cette thérapeutique leur paraissant plus logique que celle qui consiste à agir sur la moëlle osseuse. Ils se proposent d'irradier les glandes pyloriques et toutes les glandes de Brunner du Duodénum et limiter autant que possible l'action des Rayons X aux organes voisins afin d'appliquer une dose suffisante de rayons pour que la fonction glandulaire soit, certainement supprimée. Ils font 4 séances d'irradiation à deux jours d'intervalle avec une intensité de 200 r. Un mois après deuxième série de trois séances de 200 r également. Le traitement est répété encore deux fois à intervalle d'un mois.

M. RAVINA dans un important travail d'ensemble sur la question paru en 1939 conclut qu'il n'est pas possible de dire actuellement si l'état sanguin des malades ainsi traité restera longtemps stable et qu'il est très possible que le pylore reprenne graduellement ses fonctions, amenant ainsi la production de rechutes.

RESULTATS.

Aussi bien à côté des succès publiés, tel celui de MM. GUILLAIN, P. MATHIEU et J. LEREBoullet les échecs se font connaître notamment ceux publiés aux Etats-Unis par MM. STENSTROM, P.-H. HALLOCK et C.-J. WATSON en 1940. Le recul manque encore pour juger de la valeur définitive de cette dernière méthode lorsqu'elle réussit, mais il semble bien prouvé en tous cas que, pas

plus que les précédents modes d'administration des Rayons X, les succès soient constants.

LE THORIUM X.

A côté de la radiothérapie un nouveau procédé a été tenté par quelques auteurs, c'est l'emploi du Thorium X. Se basant sur les effets que cet agent exerce sur les éléments figurés du sang et sur les résultats obtenus dans les leucémies notamment, le Thorium X fut essayé comme traitement des polyglobulies. Cette méthode ne s'est pas généralisée car on connaît les dangers que peut provoquer ce corps radio actif. Là encore l'anémie brutale, après une phase d'inertie, est à craindre et il n'est alors plus possible de retirer le Thorium injecté.

4°) AUTRES TRAITEMENTS

LE REGIME PAUVRE EN PROTEINES.

Parmi les nombreuses hypothèses sur la pathogénie de la maladie de VAQUEZ une des plus récentes proposées par MORRIS et HITZENBERGER attribue la réaction polyglobulique à un mécanisme inverse de celui de l'anémie pernicieuse, c'est-à-dire à une production exagérée du principe gastrique antipernicieux.

HERZOG estimant que la production du principe anti-anémique est directement en rapport avec la quantité de facteurs extrinsèques contenue dans les substances albuminoïdes animales de l'alimentation journalière proposa en 1936 de supprimer chez les polyglobuliques tous les aliments susceptibles d'apporter ce facteur extrinsèque. Il écartait, la viande, les œufs, le foie, les levures et dans une certaine mesure les laitages. Il permettait uniquement les hydrates de carbone et les graisses.

La réduction du chiffre des globules rouges atteint 1 à 2 millions en une semaine et en 4 à 5 semaines, le chiffre normal est atteint. Ces résultats furent obtenus chez dix malades atteints de maladie de VAQUEZ ou de maladie de GEISBOCK.

LASH à Vienne utilisa ce même traitement chez trois malades. Le premier traité par la radiothérapie et par la phénylhydrazine voyait baisser ses globules rouges mais pour une durée de deux mois au plus et la polyglobulie

reparaissait ensuite. Pendant trois mois le malade fut mis au régime désalbuminé, les globules rouges et l'hémoglobine se stabilisèrent alors à la normale.

Les deux autres cas concernant deux malades de GEISBOCK avaient un chiffre de globules rouges moins élevé. Le régime pauvre en albumines amena une importante diminution du chiffre des globules rouges.

Cette méthode donne certes des résultats intéressants, mais il serait vain de vouloir l'utiliser seule. Le régime désalbuminé seul ne peut amener une baisse suffisante dans les cas sévères. On peut l'associer aux autres méthodes et c'est là qu'elle prend toute sa valeur. C'est une méthode complémentaire de traitement dont l'utilité est indéniable et qui rendra des services au thérapeute qui pourra ainsi jouer pour accélérer ou freiner la chute globulaire.

L'HEPATOTHERAPIE.

Dernière née, cette méthode est due au professeur ABRAMI. Elle est basée sur le fait que le principe de CASTLE est une substance nécessaire à l'équilibre cytoformateur normal de la moëlle osseuse. Elle est limitatrice des territoires hémopoïétiques, inhibitrice de l'érythropoïèse, surtout normalisatrice de la lignée érythrocytique. Vient-elle à manquer, la moëlle devient exubérante, la moëlle des diaphyses se fait centre de surproduction et la fabrication des cellules rouges dépasse de beaucoup celle des cellules blanches et des thrombocytes.

Chez les Birmériens la genèse des érythrocytes se fait suivant la lignée mégaloblastique et aboutit à la mise en circulation de mégaloctes. Chez les érythrémiens, elle se fait suivant la lignée normoblastique; les hématies livrées à la circulation sont des normocytes de résistance normale. L'anémie est remplacée par la polyglobulie. Du

point de vue hématologique les deux affections s'opposent; du point de vue hémopoiétique, c'est le même processus d'hyperérythrogenèse, mais qui se poursuit sur deux plans différents de la lignée cellulaire (ABRAMI). Aussi, le professeur ABRAMI a été amené à penser qu'en administrant à des sujets atteints d'érythrémie le principe antipernicieux, il pouvait, malgré l'action antianémique couramment attribuée à cette substance, produire une régression de la polyglobulie. Chez un de ses malades l'administration d'extrait hépatique antipernicieux a eu pour résultat très rapide de réduire la polyglobulie de huit millions à cinq millions et de réduire en même temps à la normale le rapport érythroleucocytaire de la moëlle sternale.

L'observation inédite n° 8 publiée dans ce travail de MM. L.-C. BRUMPT et MARCHE, nous fait savoir qu'avant de subir l'Ankylostomothérapie la malade fut traitée par des injections d'extrait hépatique, mais que ce traitement n'amena pas d'amélioration de la polyglobulie. Des complications se produisirent et amenèrent les auteurs à pratiquer l'infestation par les larves d'Ankylostomes.

De l'étude des traitements classiques principaux envisagés ici on peut donc conclure qu'aucun d'eux n'a d'action constante et durable. De plus, certains présentent des dangers non faciles à conjurer.

Les uns sont inefficaces, tels les extraits de rate. Les autres ont une efficacité réelle, mais éphémère, tels la phénylhydrazine et la téléroentgenthérapie. Enfin, ces mêmes agents peuvent avoir une efficacité brutale, dépassant le but et provoquant ainsi des désordres aussi graves que l'était la polyglobulie elle-même : ictère hémolytique et même atteinte hépatique pour la phénylhydrazine avec atteinte de la série blanche et anémie pernicieuse pour les Rayons X.

Ces désordres déjà graves en eux-mêmes sont aggravés encore par le fait que la cessation de l'agent ne les fait pas rétrocéder, laissant ainsi le médecin désarmé devant le désordre qu'il a lui-même provoqué.

Il était donc légitime de chercher une méthode qui soit efficace toujours, dont on puisse doser les effets et les interrompre à volonté et dont l'application soit exempte de dangers.

DEUXIEME PARTIE

L'ANKYLOSTOMOTHÉRAPIE

Le Professeur DUVOIR, dans son service de l'hôpital Saint-Louis, soignant déjà en 1931-1932 un homme atteint de maladie de VAQUEZ n'obtint aucun succès par la radiothérapie de la moëlle osseuse. La phénylhydrazine utilisée ensuite, bien qu'avec une extrême prudence, provoqua une chute brutale du taux des globules rouges avec un ictère hémolytique qui mirent la vie du malade en danger. Dès ce moment il pensa qu'il fallait chercher une thérapeutique moins brutale.

Ce n'est qu'en 1938 qu'un nouveau cas se présenta à lui et, avec notre Maître le Docteur L. POLLET, son assistant d'alors, ils songèrent à l'Ankylostome et ils soumirent leur premier malade au traitement par l'Ankylostomothérapie.

L'observation en fut publiée en 1940 avec la collaboration de MM. L.-C. BRUMPT et J. CHENEBAULT.

Ultérieurement, une série d'observations que nous allons citer ont étudié et confirmé les bons résultats de cette méthode.

1°) L'ANKYLOSTOMA DUODENALE

MORPHOLOGIE.

L'Ankylostoma duodénale est un nématode parasite de l'intestin grêle dont il broute la tunique et se nourrit du sang qui s'écoule. Le mâle est long de huit à onze millimètres, la femelle de dix à dix-huit millimètres.

Cette dernière pond de cinq à dix mille œufs par jour, petits œufs ellipsoïdes à coque mince, longs de 60 microns sur 40 microns de large et présentant deux à quatre blastomères.

Ce parasite vit dans le duodénum et il absorbe une grande quantité de sang qu'il rejette à l'état de pureté par l'anus. NISHI opérant sur un chien endormi a pu observer après laparotomie et ouverture de l'intestin des mouvements de succion très fréquents et calcule que le sang absorbé par le vers et celui qui s'écoule par la plaie font au total 0 cc. 7 par 24 heures.

EVOLUTION.

L'Ankylostoma duodénale pond ses œufs dans l'intestin mais les conditions n'étant pas favorables à leur évolution, ces œufs sont expulsés. Il faut en effet certaines conditions bien déterminées pour que ces œufs évoluent.

Il faut de l'oxygène, un certain degré d'humidité, une température de 25 à 30° C et un certain degré d'obscurité. Ces conditions se trouvent rarement réalisées en France dans le milieu extérieur, sinon dans certaines mines et dans certains tunnels. On conçoit donc que l'Ankylostomose ne puisse se généraliser sous nos climats.

L'évolution se poursuivant normalement, en 24 heures dans l'œuf apparaît l'embryon qui perce la coque et devient la larve rhabditoïde puis la larve strongyloïde et la larve strongyloïde enkystée qui seule est infestante.

L'ANKYLOSTOMOSE OU ANEMIE INTERTROPICALE — ETUDE CLINIQUE SOMMAIRE.

C'est une anémie pernicieuse progressive à évolution lente avec troubles gastro-intestinaux, accompagnés de dépression mentale et d'apathie.

La voie d'introduction est cutanée : passant par la peau les larves provoquent des démangeaisons. Elles pénètrent par les follicules pileux, gagnent les vaisseaux sanguins et lymphatiques, puis le cœur droit et la petite circulation. Leurs dimensions leur interdisant le passage dans les capillaires pulmonaires elles pénètrent par effraction dans les alvéoles et sont entraînées par les mucosités jusqu'à l'œsophage, d'où elles arrivent à l'estomac.

La pénétration par la peau se fait en quelques minutes provoquant de la rougeur, de petites pustules accompagnées de démangeaisons. Ces larves étant souvent souillées de germes divers, on observe chez les mineurs une dermatose : la gourme des mineurs. Le passage par effraction dans les alvéoles pulmonaires provoque une irritation qu'on appelle le catarre des gourmes.

SYMPTOMATOLOGIE.

L'observation soigneuse montre qu'il faut de 25 à 100 parasites au moins pour déterminer des symptômes légers.

De 100 à 500 vers ne provoquent qu'une infection modérée, mais de 500 à 1.000 vers les symptômes sont très accusés. Il est très rare d'observer la présence de plus de 1.000 parasites, ce qui donne alors une maladie très grave.

Le symptôme dont se plaignent le plus les malades est la douleur et la gêne épigastrique qui se calment par la prise d'aliments et de produits inertes. Il existe en outre, des troubles dyspeptiques divers : vomissements, diarrhée ou constipation, anorexie. Les selles sont foncées rarement sanguinolentes. La fièvre, assez fréquente, est irrégulière.

Les éruptions cutanées, prurigineuses, papuleuses ou pustuleuses siègent aux mains, aux pieds, au tronc, au pli du coude et au creux poplité.

L'état de bronchite catarrhale témoigne du passage des larves dans les voies aériennes.

Enfin, après une durée plus ou moins longue s'installe une anémie profonde. La peau et les muqueuses sont décolorées, les membres inférieurs sont œdématiés. Apathie et dépression mentale apparaissent. Un état de cachexie avec septicémie termine le tableau.

Le sang dans les cas extrêmes ne présente plus qu'un million de globules rouges. L'hémoglobine diminue, la vitesse de sédimentation augmente légèrement. Les globules nucléés sont nombreux mais il n'y a pas de poïkilocytose. La leucocytose est modérée, l'éosinophilie est accentuée au début, jusqu'à 72 %.

Le diagnostic formel se pose sur la présence d'œufs dans les selles.

De pronostic bénin dans les régions tempérées, la gravité en est atténuée dans les autres pays par les moyens d'action que nous possédons et qui sont assez nombreux. Les trois principaux antihelminthiques utilisés sont le thymol, l'essence de chenopodium et le tétrachlorure de carbone.

L'Ankylostomose réalise donc bien une anémie progressive, évoluant lentement, facile à interrompre par la prise d'antihelminthiques et sans dangers graves de contamination sous nos climats. C'est bien là l'état que le Professeur Duvour cherchait à réaliser chez le polyglobulique pour combattre les effets de sa maladie.

2°) OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

Cette observation est celle de la première malade traitée par l'Ankylostomothérapie. Elle a déjà fait l'objet d'une publication de MM. M. DUVOIR, L. POLLET, L.-C. BRUMPT et J. CHENEBAULT.

Mme P... cinquante-sept ans, concierge, entre dans le service du Professeur DUVOIR, à l'hôpital Saint-Louis pour une rougeur de la face et des extrémités qui existe depuis un an et s'accompagne de céphalée, d'éblouissements, de douleurs dans les membres et de pollakiurie nocturne.

L'examen confirme l'érythrose : la malade est à la fois amaigrie et rouge. Cette rougeur des téguments prédomine à la face et aux mains, où elle prend par intermittences une teinte cyanique. Les muqueuses sont violacées et les conjonctives injectées. Fait important la rate peu volumineuse n'est pas palpable. Le foie est normal et il n'y a pas d'adénopathies. Le reste de l'examen ne montre comme anomalies qu'un éclat du deuxième bruit au foyer aortique et une tension artérielle à 17-11 à l'appareil de Vaquez.

La numération globulaire pratiquée le 27 octobre montre 7.860.000 globules rouges et 9.900 globules blancs. La formule leucocytaire est normale et il n'y a ni hématies nucléées ni myélocytes. Dans le myélogramme on compte 41 p. 100 de normoblastes. L'urée sanguine est à 0,40. La réaction de Wassermann est négative. Il existe en résumé une polyglobulie qui semble essentielle. Pourtant la rate normale, l'absence d'érythroblastes et de myélocytes dans le sang, ne permettent pas de porter le diagnostic de

maladie de Vaquez. D'autre part, la pollakiurie le clangor aortique, la légère hypertension nous inclinent à rattacher ce cas à la maladie de GEISBOCK ou la polyglobulie des artériopathiques. Le pronostic de cette polyglobulie basé sur l'âge de la malade, le taux modéré de l'hypertension, le chiffre normal de l'urée sanguine, paraît favorable et fait espérer une amélioration par le seul régime alimentaire.

Contrairement à ces prévisions, malgré le repos et le régime lacto-végétarien, deux incidents surviennent qui modifient cette manière de voir :

1°) Le 15 novembre, la malade ressent des fourmillements dans les membres et, le lendemain elle présente une hémiplegie droite avec aphasie. L'aphasie régresse rapidement et l'hémiplegie s'accompagne de contracture. —

2°) Le 9 décembre, la malade accuse pendant la nuit un point de côté thoracique brutal, de la dyspnée et ultérieurement émet une expectoration hémoptoïque tandis que l'on constate un foyer de râles humides à la base droite.

Des saignées abondantes et répétées font tomber le nombre des globules rouges de 8.250.000 à la veille des accidents à 7.300.000.

Cette chute passagère ne fait pas illusion et l'on songe à instituer un traitement de fond de la polyglobulie. La phénylhydrazine est un médicament actif mais dangereux à manier : la chute globulaire est brutale, inopinée et s'accompagne trop souvent d'un état inquiétant auquel ne succédera qu'une amélioration passagère de la polyglobulie. La téléradiothérapie et l'injection de substances radio-actives auraient de beaux résultats à leur actif, mais la toxicité des radiations a l'inconvénient de porter à la fois sur toutes les lignées hématopoiétiques et surtout parce que dans un cas de maladie de Vaquez, les résultats que donnèrent la thoriumthérapie furent nuls, peut-être par l'insuffisance des doses employées ; mais si on les augmente on arrive à l'injection de quantités de substances radio-actives telles que des accidents peuvent se produire (agranulocytose, purpura hémorragique, thorionécrose, etc...). C'est pourquoi cherchant à réaliser une anémie peu dangereuse, d'ins-

tallation progressive, d'évolution chronique, pouvant être interrompue à volonté et même guérissant spontanément, les auteurs ont pensé à créer une anémie vermineuse avec des ankylostomes.

Une coproculture est faite au Laboratoire de Parasitologie, de la Faculté de Médecine à partir des selles d'un colonial. Le 3 et le 4 janvier 1939, environ 300 larves strongyloïdes d'*Ankylostoma duodénale* sont placées sur la peau de la cuisse du malade. Le lendemain apparaissent des papules rosées prurigineuses qui témoignent du succès de l'infestation. Les jours suivants, aucune manifestation clinique à type « catarre des gourmes », ni signe radiologique, n'avertit de la migration des larves dans le poumon. Mais à partir du 26 janvier la réaction de Meyer est positive dans les selles et, le 14 février, on y décèle les œufs de parasites.

Le 31 janvier, il y a encore 7.200.000 hématies; mais, dès le début de février ce chiffre baisse d'environ 50.000 par jour pour atteindre le 20 février 6.000.000, le 7 mars 5.090.000, le 20 mars 4.000.000 et le 31 mars 3.570.000 avec 80 p. 100 d'hémoglobine. Sur le myélogramme, les normoblastes sont descendus à 12 p. 100.

A ce moment l'érythrose a complètement disparu ainsi que les troubles fonctionnels qui l'accompagnaient. La tension artérielle est à 13-8, la chute ayant donc porté à la fois sur la maxima et sur la minima. Malgré l'excellence de l'état général, la progression de l'anémie incite à la prudence : aussi administre-t-on à quatre reprises des antihelminthiques (thymol, essence de chenopodium) qui n'expulsent qu'une partie des vers et la malade est-elle soumise à un régime riche en protides. L'ascension des globules commence et en quatre mois, au rythme moyen de 20.000 par jour, atteint à la fin de juillet 6.000.000.

La malade partie en province est perdue de vue et est retrouvée en février 1940 avec de l'érythrocytose, 7.000.000 d'hématies, 130 p. 100 d'hémoglobine. Elle se plaint à nouveau de vertiges de céphalée de mouches volantes. On constate un clangor aortique et sa tension est à 18-11. Le nombre d'ankylostomes hébergés est encore d'après les calculs de 200 environ. Une surinfestation est décidée.

Le 22 février 1940 environ 200 larves strongyloïdes d'ankylostomes sont placées sur la peau de la cuisse : la réaction locale



n'est pas plus intense que la première fois et on n'observe aucun phénomène pulmonaire. Le 6 mai les hématies sont tombées progressivement à 5.000.000 et pendant un an se maintiennent autour

de ce chiffre avec de faibles variations, tandis que l'hémoglobine est à environ 100 p. 100. La malade n'accuse aucun trouble digestif, elle suit un régime normal; sa tension artérielle est variable tout en restant au-dessous de 18.

Depuis six mois les hématies ont tendance à dépasser 5.500.000 alors que l'hémoglobine est à environ 90 p. 100. C'est la première fois qu'une telle hypochromie est observée chez cette polyglobulique. Le dosage de l'oxyde de carbone dans le sang donne un taux normal (0cmc. 16 de CO p. 100 cmc. de sang le 1^{er} septembre 1941).

Le chiffre des leucocytes a subi une augmentation considérable : de 8.500 en moyenne, il est monté à 20.000 un mois après la première infestation, à 40.000 deux mois, s'est maintenu un mois à ce taux pour redescendre progressivement à 15.000 en deux mois. La réinfestation n'a donné lieu qu'à une ascension passagère à 25.000 et déjà depuis longtemps les numérations donnent des chiffres voisins de 15.000.

Cette augmentation du nombre des leucocytes portait sur les polynucléaires neutrophiles dont le chiffre absolu était augmenté, mais surtout sur les éosinophiles. La formule du 29 mars 1939, correspondant à la leucocytose maxima observée (47.000 avec 3.720.000 hématies), donnée à titre d'exemple, était : polynucléaires neutrophiles : 24, éosinophiles : 66, moyens mononucléaires : 9, monocytes : 1.

Certains auteurs ont voulu voir dans ces modifications hématologiques une preuve de l'origine infectieuse de l'anémie ankylostomique.

En ce qui concerne cette malade, jamais elle ne s'est présentée comme une infectée et sa température a toujours été remarquablement stable.

L'augmentation des éosinophiles a commencé quinze jours après l'infestation pour atteindre 50 p. 100 un mois et demi après. L'éosinophilie s'est maintenue au-dessus de ce taux pendant quatre mois (le maximum observé a été de 75 p. 100 le 24 avril 1939).

Depuis le nombre des éosinophiles a constamment diminué et est de 10 à 15 p. 100 actuellement.

OBSERVATION N° 2

Service du Professeur Agrégé CARNOT du Val-de-Grâce.

Monsieur R..., 69 ans, bureaucrate présente depuis longtemps une rougeur de la face assez accentuée et de la céphalée. Il se plaint en outre de fatigue générale intense et s'inquiète d'un amaigrissement progressif.

A l'examen, fait le 8 janvier 1942, on note en effet une érythrose assez étendue, siégeant principalement à la face. Il est maigre. Sa tension artérielle est à 20-10. Les bruits du cœur sont normaux cependant. Rien aux poumons. Le système nerveux est normal. Les réflexes sont normaux. La rate est augmentée de volume et est palpable sur 4 cm. sous le rebord costal. Le foie est également augmenté de volume et déborde de 10 cm.

Le sang examiné montre un chiffre de globules rouges de 8.100.000 et 10.000 leucocytes. Le temps de coagulation est de 30 minutes. Les urines présentent de l'albumine.

Un deuxième examen du sang pratiqué le 16 février 1942 révèle 8.460.000 globules rouges et 5.400 leucocytes.

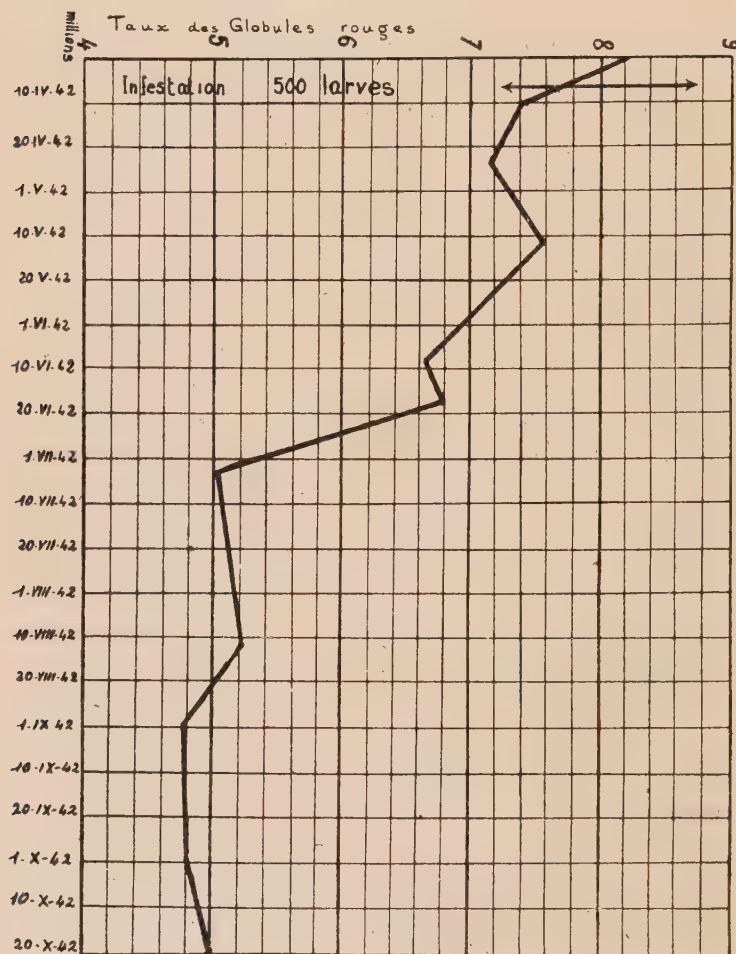
Devant la persistance de l'élévation du chiffre des hématies, on décide une infestation par l'ankylostome qui est pratiquée le 10 avril 1942; 500 larves sont appliquées à la face interne de la cuisse.

Le lendemain des taches purpuriques prurigineuses apparaissent à ce niveau surtout.

La courbe des globules rouges se maintient aux environs de 7.500.000 pendant 1 mois environ et descend ensuite régulièrement. Encore à 7.590.000 le 13 mai 1942, elle est à 6.648.000 le 10 juin, à 5.000.000 le 3 juillet et se maintient à ce niveau pendant les mois qui suivent.

Aux mêmes dates, les leucocytes oscillent autour de 8.000 avec

puis 32 p. 100 et 46 p. 100 redescendant ensuite à 30 p. 100.
un chiffre d'éosinophiles de 7 p. 100 au départ, atteignent 29 p. 100



Les selles apparaissent assez pauvres en œufs : 2.000 par gramme environ.

L'érythrose et les autres signes cliniques se sont améliorés sauf

la T. A. qui reste inchangée à 20-10, lorsque une affection intercurrente survient, une démence sénile, et le malade meurt dans les mois qui suivent.

OBSERVATION N° 3

Service du Professeur HARVIER.

Monsieur C..., 57 ans, exerçant le métier de barman, vient consulter au mois de mars 1942 pour de la céphalée et surtout pour des douleurs épigastriques à type de torsion d'abord et de brûlure ensuite survenant par crises depuis 1 mois.

En outre, depuis 1 an il présente de la dyspnée d'effort. A peu près à la même date est apparue une rougeur violacée de la face.

Depuis 20 ans, chaque hiver il est sujet à des bronchites à répétition provoquant une abondante expectoration.

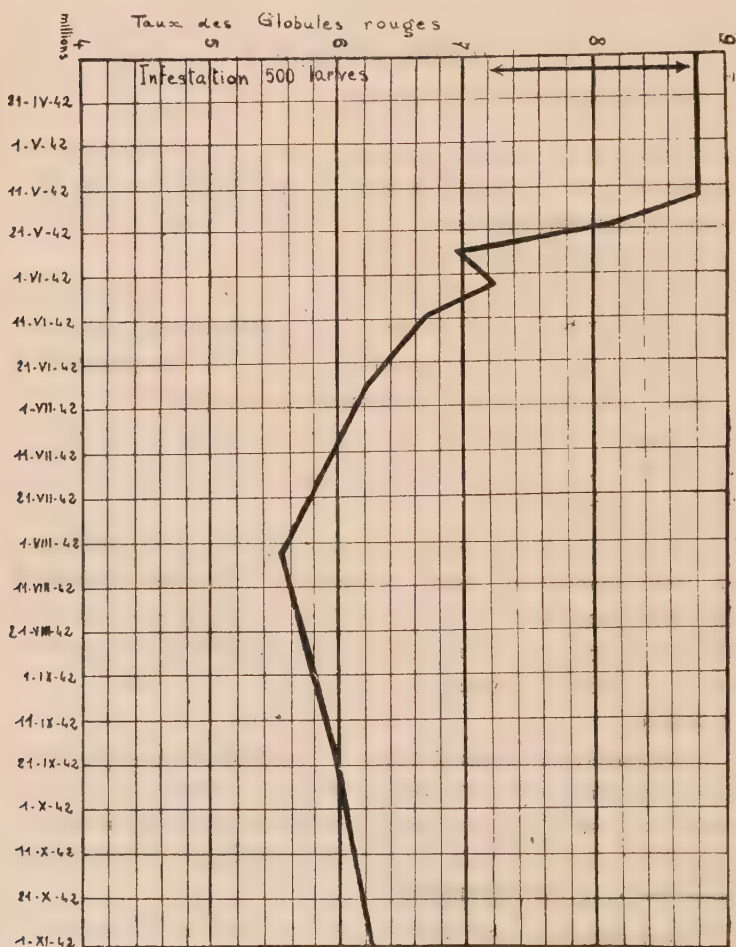
A l'examen on note en effet une érythrose manifeste. Le foie et la rate sont normaux. Le cœur est normal. La pression artérielle est à 11-7.

On trouve une artériosclérose très marquée sans hypertension et aux pounions des signes de bronchite. On observe encore la présence d'une adénite cervicale. Il y a de l'hippocratisme des doigts. Il n'y a pas de signes oculaires. Le sang révèle une réaction de Bordet-Wassermann fortement positive. Il y a 15 cc. de CO par litre.

La numération globulaire donne un chiffre de globules rouges anormalement élevé : 8.709.000. Le diagnostic d'érythrémie du type sans rate est posé et on décide comme traitement de recourir à l'Ankylostomothérapie. Le 13 avril 1942, 500 larvès d'*Ankylostoma* duodénale lui sont appliquées.

Cinq semaines plus tard, le 26 mai 1942 les G. R. sont à 6.900.000 et baissent ensuite régulièrement jusqu'à 5.470.000 le 10 août pour se stabiliser ensuite aux environs de 6.000.000 où ils sont encore actuellement 2 ans 1/2 après l'infestation, sans aucune ascension dans l'intervalle.

L'hémoglobine qui était à 120 p. 100 au moment où le chiffre des G. R. était le plus élevé est maintenant à 100 p. 100 depuis que ce chiffre est fixé à 6 millions.



Les leucocytes sont passés de 8.200 aux environs de 20.000 où ils restent en plateau avec un taux d'éosinophiles de 3 p. 100 le 13 avril 1944 passé à 32 p. 100 le 2 juin, à 45 p. 100 le 4 juillet

et redescendu à 8 p. 100 le 18 novembre. A cette même date du mois de novembre, l'amélioration clinique est considérable, l'érythrose est très améliorée, le malade restant un peu coloré. On trouve 8.000 œufs par gramme de selle.

Il n'a jamais été constaté d'hémorragies occultes.

Le malade reste actuellement amélioré au point de vue clinique et hématologique. Le taux des hématies oscille aux environs de cinq millions.

OBSERVATION N° 4

Service du Professeur HARVIER.

Monsieur D..., 58 ans, manoeuvre, entre à l'hôpital en octobre 1942 pour douleur et inflammation du membre inférieur gauche avec adénopathie inguinale droite. Ces troubles ont commencé 6 mois auparavant.

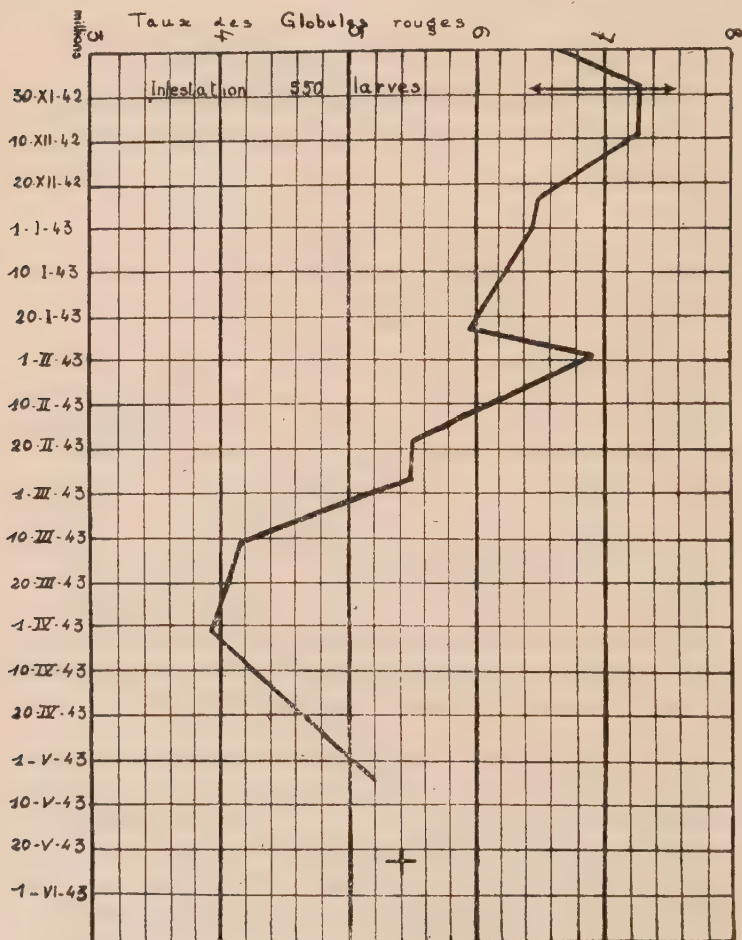
On constate un œdème chaud, mou et prenant le godet du membre inférieur gauche. Par ailleurs, il existe une érythrose importante, la langue est rouge vif.

Depuis 6 mois sont apparues des dilatations veineuses abdominales et thoraciques volumineuses. Depuis la même date, le malade accuse des picotements au bout des doigts.

Le foie déborde de 3 travers de doigts le rebord costal. Il mesure 16 cm. de hauteur sur la ligne mamelonnaire. La rate n'est ni palpable, ni percutable. Le cœur est normal. La pression artérielle est à 13-8. Les artères sont dures, roulant sous le doigt. Radiologiquement, on voit une dilatation globale du cœur avec saillie de l'arc pulmonaire. Aux poumons on entend des râles à la base droite et le malade présente des hémoptysies. L'examen du fond d'œil montre des dilatations veineuses.

L'examen de sang enfin révèle une polyglobulie importante aux environs de 7 millions. A noter enfin que le malade travaillait depuis 10 ans dans une usine de produits chimiques où il maniait

du benzol. Son sang a toujours été normal aux précédents examens.



Quoiqu'il s'agisse d'une polyglobulie secondaire à une pneumopathie chronique, on décide de pratiquer l'Ankylostomothérapie, les thromboses veineuses multiples qu'il présente nécessitant une thérapeutique active.

Le 30 novembre 1942, sa formule sanguine montrant la présence de 7.320.000 globules rouges, on lui applique 550 larves d'*Ankylostoma duodénale*. Le 24 décembre, on trouve 6.510.000 globules rouges et depuis le nombre des globules rouges baisse régulièrement sauf un clocher unique le 29 janvier à 6.935.000 pour atteindre 4.160.000 le 11 mars et 5.200.000 le 5 mai quand la mort du malade se produit par insuffisance cardiaque le 22 mai.

L'autopsie montre un ventricule gauche atrophié et scléreux et une artérite pulmonaire.

Sur le duodénum on observe un piqueté hémorragique. Les villosités sont exagérées sur la moitié supérieure de l'intestin grêle. On retrouve 47 ankylostomes femelles et 21 mâles.

A noter enfin qu'au quarantième jour de l'infestation le malade avait présenté du sang dans ses selles, décelé par la réaction de Meyer.

La numération des œufs d'ankylostome avait donné le chiffre de 4.770.

OBSERVATION N° 5

Cette observation nous a été communiquée par le Docteur CHEVALLIER médecin de l'Hôpital Broussais.

Elle concerne Mme C..., âgée de 35 ans, bobineuse de son métier et qui présente depuis deux ans une érythrose très accusée, de la céphalée et par moments éprouve la sensation d'un brouillard devant les yeux. Elle porte des lunettes depuis l'âge de douze ans à cause d'une forte myopie. Elle ressent en outre des douleurs dans les doigts de pieds.

Antécédents. — Pendant son enfance elle était sujette à des épistaxis très fréquents. Elle a été réglée à 13 ans normalement. Elle a un enfant de 12 ans, bien portant. On ne trouve pas de maladie antérieure et ses troubles oculaires et sa céphalée mis à part, elle a toujours été en bonne santé.

Examen. — Juin 1942. On trouve en effet une érythrose très

importante atteignant le visage : joues et menton, le cou, les bras. La langue est rouge vif.

Les jambes sont rouges et présentent en outre des noyaux d'érythème noueux. C'est la première éruption de ce genre que présente la malade et son apparition ne s'est pas accompagnée de fièvre.

Les poumons et le cœur sont normaux. La tension artérielle est à 19-12.

Le foie n'est pas augmenté de volume. La rate est perceptible sur 12 centimètres, mais on ne la sent pas. Il n'y a pas d'adénopathies.

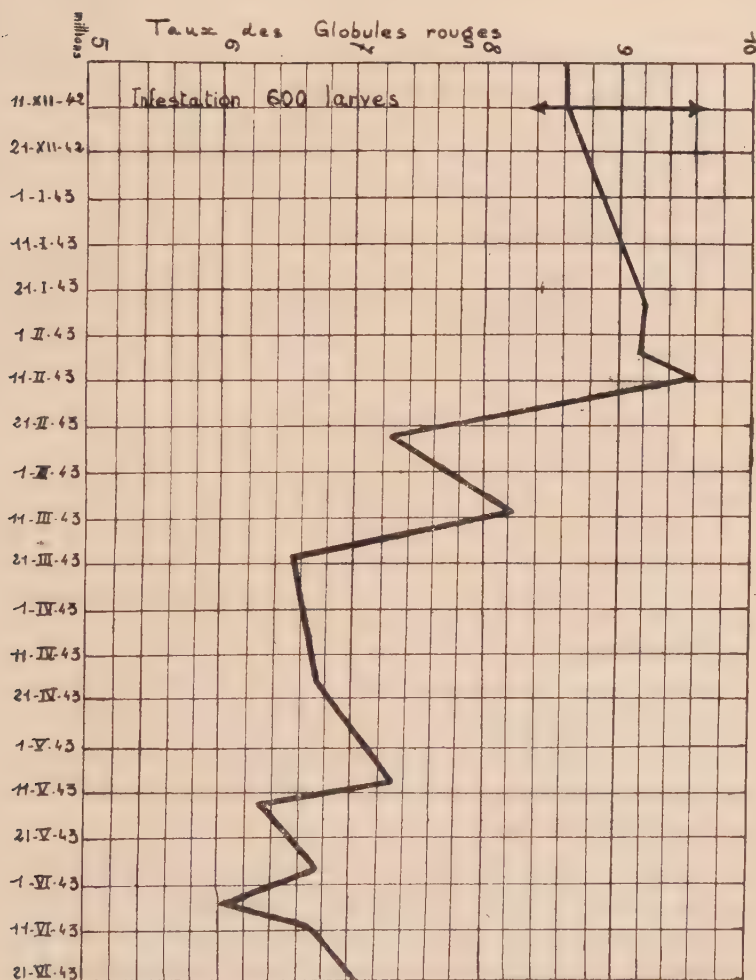
A l'examen du sang on trouve un chiffre d'hématies de 9 millions et des examens répétés montrent que ce chiffre oscille entre 8 et 10 millions. On fait d'abord 8 séances de radiothérapie sur la rate et l'état de la malade ne changeant pas on lui fait ensuite 20 séances de radiothérapie sur la région pylorique. Aucune modification ne se produit, notamment la rate n'a pas changé de volume. Les douleurs dans les jambes existent toujours. L'érythème noueux n'a pas disparu et certains éléments sont douloureux. La tension artérielle est à 15-10. La malade se plaint toujours de violents maux de tête et son aspect de maladie de Vaquez est toujours identique.

Le 11 décembre 1942, M. L.-C. BRUMPT applique 500 larves d'an-kylostome à la face externe de la cuisse. L'érythème est presque immédiat et toute la nuit la malade se plaint de démangeaisons.

Le 12 janvier 1943, la malade rentre de nouveau à l'hôpital pour des céphalées de plus en plus violentes de l'asthénie des vertiges, l'un d'eux ayant même provoqué une chute sur la voie publique. Le sommeil a presque complètement disparu, il n'y a pas d'algies des membres ; l'appétit est conservé les digestions sont bonnes et il n'y a pas de constipation.

La coloration du visage, du cou et des conjonctives s'est maintenue. Le 22 janvier, une formule sanguine montre : une éosinophilie à 41 p. 100. La diarrhée est très forte avec selles foncées. La recherche du sang et des œufs de parasites s'est révélée négative.

Le 30 janvier, les bras et les avant-bras sont depuis quinze jours d'apparence normale et depuis 4 ou 5 jours le visage a repris



un aspect normal ; il reste cependant un peu tégianectasique au niveau des joues et du décolleté. On trouve du sang et des œufs de parasites dans les selles.

La rate n'est pas augmentée de volume, toujours percevable sur 4 à 5 travers de doigt. Le foie est normal. Le 26 mars, le visage est à peine rouge mais les conjonctives sont encore injectées de sang.

Le 4 février la malade accuse des douleurs abdominales très vives. Un nouvel examen de selles montre la présence de 2.000 œufs de parasites par grammes de selle. La tension artérielle est tombée à 15-10; la céphalée a presque complètement disparu. Les urines sont normales; il n'y a pas d'adénopathie.

L'amélioration clinique est donc nette.

La formule sanguine : pendant deux mois la courbe des globules rouges continue à monter légèrement pour amorcer ensuite une descente régulière et atteindre 6.000.000 à la fin du sixième mois environ.

La malade n'est ensuite revue qu'en février 1944 ses troubles ayant repris, la céphalée notamment. Hospitalisée de nouveau M. CHEVALLIER fait pratiquer la splénectomie. A l'intervention, la rate est normale d'aspect et de consistance, assez volumineuse, d'un poids de 400 gr.

Un examen histologique montre un aspect homogène sans traces de tuberculose.

Depuis, après des suites opératoires à peu près normales, les douleurs ont disparu pendant un certain temps, mais au mois de mai, la malade se plaint de nouveau de céphalée, de douleurs dans le dos et le ventre par crises tous les deux jours et de plus elle a présenté des épistaxis.

En juillet ces mêmes douleurs existent encore, peut-être plus intenses douleurs osseuses au niveau de la colonne vertébrale et du tibia surtout si bien que la malade ne peut passer une journée sans prendre de cachet antalgique. Toutes ces douleurs sont attribuées par elle à la présence des ankylostomes aussi prend-elle d'elle-même de l'essence de chenopodium qui ne la débarrasse que partiellement de ses parasites. L'examen des selles montre encore la présence d'œufs.

Depuis l'intervention, les globules rouges se sont équilibrés aux environs de 5.000.000.

Le 25-2-44 : globules rouges : 5.336.000. Hémoglobine : 70 p. 100. Valeur globulaire : 0,66.

Le 15-3-44 : globules rouges : 5.536.000. Globules blancs : 23.600.

Le 22-5-44 : globules rouges : 5.176.000. Globules blancs : 33.600.

Le 30-6-44 : globules rouges : 4.296.000. Globules blancs : 36.000.

Le 2-8-44 : globules rouges : 4.832.000. Globules blancs : 25.400.

OBSERVATION N° 6

Cette observation due au Docteur LAEDERICH a déjà été publiée à la Société médicale des Hôpitaux.

Monsieur B..., manœuvre, 51 ans, entre à l'hôpital le 28 avril 1943 se plaignant de céphalée, de vertiges et de troubles intermittents de la vue. Son teint rouge vineux est si marqué qu'il impose à distance le diagnostic d'érythrémie. Le début de ces troubles remonte au mois de juin 1941, il consulte un ophtalmologiste qui se borne à lui prescrire un collyre. Les troubles s'accroissent : la céphalée devient continue, bourdonnements d'oreilles, fourmillements dans les extrémités, mouches volantes, accès subits d'amaurose durant quelques minutes.

Un nouvel ophtalmologiste consulté demande un examen du sang qui révèle alors une hyperglobulie à 7.500.000. Le malade est d'abord traité par des saignées abondantes, puis subit en janvier et en mars 1943 quinze séances de radiothérapie sur la rate. Le nombre des globules rouges tombe à 6.500.000, remonte à 8.500.000, redescend à 7.000.000, mais simultanément le nombre des globules blancs tombe à 3.500 et cette leucopénie oblige d'interrompre le traitement. D'ailleurs les troubles fonctionnels n'ont pas été améliorés,

les troubles de l'équilibre s'accroissant, il arrive au malade de tituber dans la rue. Des hémorragies gingivales ayant apparu le malade est effrayé et vient consulter à Necker.

L'examen révèle un homme amaigri présentant une érythrose marquée du visage, le tronc et les membres sont colorés également mais moins foncés, les mains et les pieds sont cyanosés. Les veines du fond d'œil sont dilatées et tortueuses. Les poumons et le cœur sont normaux, mais la T. A. est à 20-13. Le foie est gros, mesurant 19 cm. sur la ligne mamelonnaire.

La rate est grosse, largement perceptible, son pôle inférieur est palpable sous le rebord costal. Les urines contiennent de l'albumine d'assez nombreuses hématies et des débris de cylindres hématiques. L'appareil digestif et le système nerveux sont normaux.

Le sang montre une polyglobulie oscillant entre 8.790.000 et 10.390.000. La vitesse de sédimentation est considérablement ralentie, nulle au bout de 3 heures elle n'est que de 3 mm. après 24 heures. Les globules blancs sont en nombre normal de 5.000 à 6.200 avec polynucléose relative 86 p. 100 et 1 éosinophile. Le B. W. est négatif.

Soumis d'abord au traitement par saignées répétées et téléroentgentherapie : 10 séances du 8 au 22 mai font baisser la polyglobulie à 7.030.000 mais le 28 mai elle est déjà remontée à 8.790.000 et les troubles fonctionnels ne sont pas atténués.

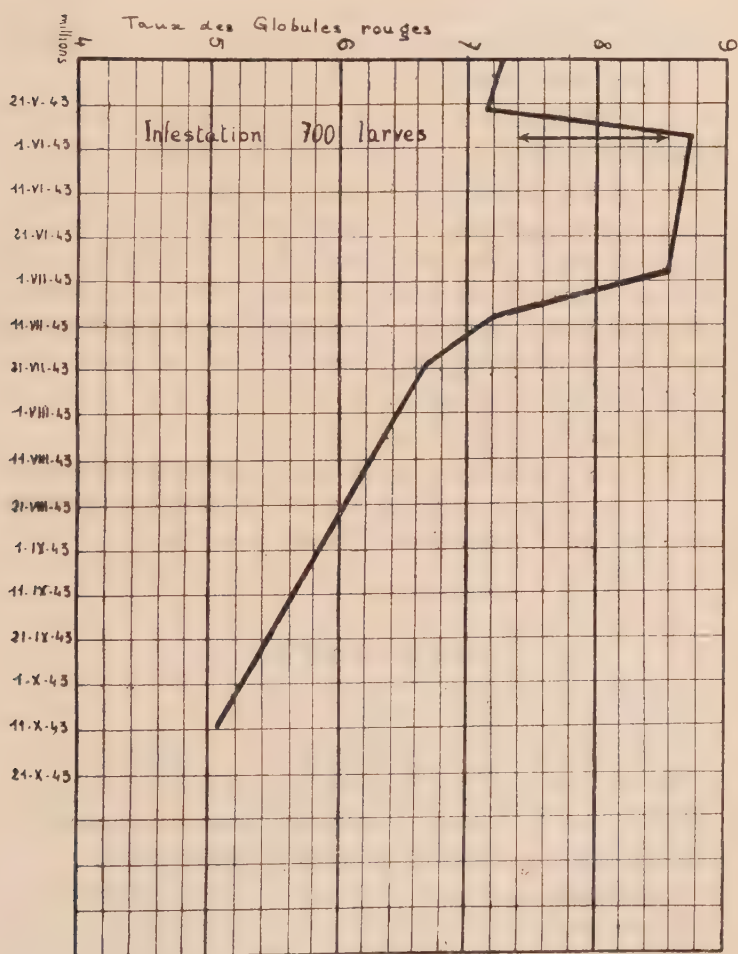
Le 28 mai est pratiquée l'infestation par 700 larves d'ankylostome d'environ. La pénétration commence immédiatement et le lendemain le malade compte jusqu'à 450 piqûres.

Le troisième jour survient une sensation intense d'irritation trachéo-bronchique avec expectoration ne contenant pas de larves d'ankylostome. Les radiographies ne montrent rien d'anormal.

Cette réaction s'atténue en quelques jours.

Les signes de réaction duodénale apparaissent le septième jour pour ne devenir très intenses qu'au vingt-cinquième jour : douleur épigastrique très pénible avec diarrhée, 4 à 5 selles par jour. La

réaction de Meyer révèle la présence de sang au trentième jour. Les œufs d'ankylostome n'y sont trouvés qu'à partir du trente-



neuvième jour. Des graphies faites par M. PORCHER montrent la présence d'une duodénite assez intense.

Cette réaction duodénale persiste deux mois et disparaît pres-

que complètement sauf quelques tiraillements assez pénibles de temps en temps.

L'action de l'ankylostomose sur le sang s'est d'abord traduite par une éosinophilie précoce et progressive.

4 pour 100 le huitième jour, 6 pour 100 le douzième, 10 pour 100 le dix-neuvième, 36 pour 100 au bout d'un mois.

Les globules rouges n'ont baissé qu'après le premier mois régulièrement et progressivement pour atteindre 5 millions aux environs du troisième mois et s'y maintenir depuis.

L'amélioration des troubles fonctionnels a suivi une évolution rigoureusement parallèle. L'érythrose a diminué, la cyanose a disparu, les muqueuses ont repris une teinte normale. Les malaises ont entièrement disparu, seules quelques sensations pénibles au niveau du duodénum surviennent encore de temps en temps.

La T. A. a baissé de 20-13 à 15-9. L'albuminurie a disparu ainsi que les hématies et les cylindres, l'urée est à 0,27.

Un examen de selles a montré la présence de 6.000 œufs par gramme de matières fécales. La réaction de Meyer est partiellement positive. A l'heure actuelle l'amélioration persiste.

OBSERVATION N° 7

Observation inédite du Professeur DUVOIR.

M. G..., âgé de 44 ans, plombier-couvreur entre dans le service du Professeur DUVOIR à Saint-Louis pour Maladie de Vaquez. Il est envoyé par le Professeur LOEPER qui propose l'Ankylostomothérapie après échec complet du traitement roentgenthérapique.

Depuis 1938, suivi à Saint-Antoine, le malade présentait une coloration rouge marquée de la face et des conjonctives et divers troubles fonctionnels : céphalée, vertiges, étourdissements, tendance au sommeil et quelques troubles dyspeptiques. Le foie était un peu gros, mais la rate nettement hypertrophiée. La T. A. à 15-10. La numération révèle 5.900.000 globules rouges, 90 pour 100 d'hémoglobine, un nombre normal de leucocytes et 2 éosinophiles. Le

diagnostic de Maladie de Vaquez est posé. Un traitement est institué sous forme de radiothérapie splénique. Six mois après, il semble y avoir une amélioration des troubles fonctionnels. Le volume de la rate est réduit.

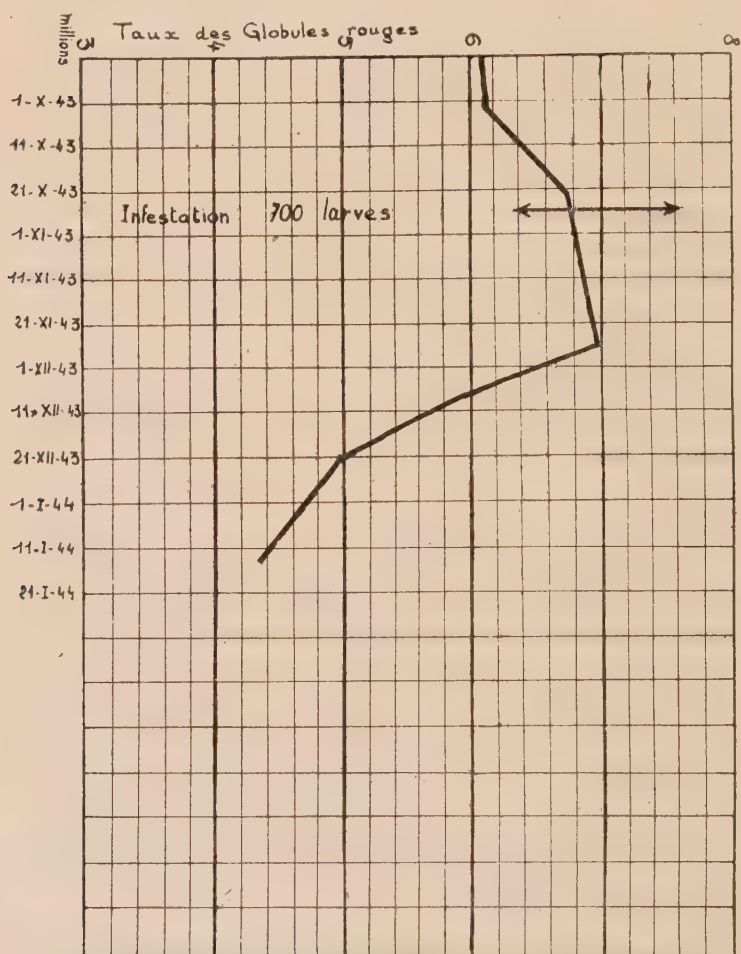
Revenu consulter à Saint-Antoine en 1941, des faits nouveaux se sont produits. Il a progressivement constitué une hémiplégie droite, d'abord au début hémiparésie du membre supérieur droit, ensuite apparition d'une anarthrie pure sans troubles de la compréhension. Le membre inférieur est peu touché. Les réflexes sont normaux aux membres inférieurs, vifs au membre supérieur droit avec une certaine raideur, une décontraction lente et même quelques mouvements cloniques.

Les réflexes pupillaires sont normaux. L'érythrose faciale est identique à ce qu'elle était en 1938 et les réactions motrices sont intenses. La rate est grosse. On palpe son pôle inférieur sous le rebord costal. Le foie est normal. La somnolence reste très marquée. La T. A. est à 15-11. La numération montre 5.820.000 globules rouges et 6.400 globules blancs.

Ce n'est qu'en mars 1943 que le malade revient consulter son état étant resté stationnaire et de mars à octobre le taux de ses globules rouges oscillera autour de 6 millions. Il est alors dirigé sur Saint-Louis où une numération faite le 23 octobre montre 6.700.000 globules rouges. Il entre dans le service où on fait l'examen complet. L'érythrose est très importante atteignant aussi bien les conjonctives et les muqueuses. Les troubles fonctionnels sont peu accusés : céphalée continue mais légère, douleur aux extrémités des membres inférieurs à type d'élancements par crises de 2 à 3 jours. Aucun signe digestif, pas de troubles hémorragiques cutanés ou autres.

Le splénomégalie est considérable : le pôle supérieur est à un travers de main au-dessus des fausses côtes et le pôle inférieur à 6 travers de doigt en-dessous. Le foie normal, la T. A. 14-7. Le cœur est normal. Il existe une légère albuminurie. Urée sanguine est à 0,35. La numération montre 6.760.000 globules rouges. Hémoglobine 105 p. 100. 10.8000 leucocytes et polynucléose 83 pour 100.

4 éosinophiles. Les globules rouges sont de taille et de coloration normales.



Enfin le malade présente des traces de son hémiplégie, légère asymétrie de la face, atrophie du membre supérieur droit et diminution considérable de la force musculaire avec perte de la motilité volontaire.

Les réflexes sont vifs à droite. Le déficit fonctionnel est très important. Au membre inférieur droit, légers troubles de la marche, les réflexes sont exagérés, pas de Babinski. Le membre inférieur gauche est normal.

Les troubles de la parole persistent. La compréhension est intacte. Surtout l'élocution est atteinte.

Le 26 octobre 1943 on lui applique 700 larves d'ankylostome à la face interne de la cuisse. La pénétration commence et une heure après le prurit est intense. Le malade sort de l'hôpital le 30 novembre.

Les formules sanguines répétées montrent que le taux des globules rouges reste inchangé pendant 1 mois et baisse ensuite régulièrement pour atteindre 4.310.000 au troisième mois.

Dès le 6 décembre on observe une amélioration considérable de l'érythrose faciale. Mais le malade accuse depuis le 20 novembre environ, c'est-à-dire un mois après l'infestation des troubles digestifs à type de douleurs abdominales avec diarrhée qui provoquent une perte de l'appétit et un amaigrissement. Ces troubles durent deux mois en tout, cependant que l'érythrose faciale continue à s'améliorer progressivement et régulièrement.

Deux radios pulmonaires faites le 30 octobre et le 2 novembre n'ont pas montré trace du passage des larves dans les voies aériennes.

OBSERVATION N° 8

Cette observation est due au Docteur L.-C. BRUMPT et à M. MARCHE.

M. MARCHE voit pour la première fois Mme V... âgée de 70 ans en novembre 1943 à l'occasion d'une hémorragie dentaire. Cette hémorragie s'est produite à la suite d'une avulsion et persiste très abondante pendant 24 heures.

Dès cette première rencontre M. MARCHE est frappé par l'aspect de la malade : visage empourpré, lèvres et langue rouge vif,

pommettes sillonnées d'importantes varicosités; le nez est violet foncé, froid, véritablement « asphyxique ». Les mains sont elles aussi d'un rouge vif. Sur cet aspect, le diagnostic de polyglobulie est évoqué et la malade raconte alors que, depuis deux ans, elle est soignée pour une maladie de sang par trois applications de ventouses scarifiées chaque mois.

Antécédents. — Hormis quelques crises de coliques hépatiques survenues aux alentours de la quarantaine et ayant nécessité des cures à Vichy, cette femme n'a aucun antécédent pathologique.

C'est depuis la ménopause survenue à 48 ans que sa santé s'est modifiée : elle est devenue congestive. En 1939, sont apparus les premiers malaises : étourdissements, gêne respiratoire; en 1942, la dyspnée s'est accentuée des œdèmes des membres inférieurs sont apparus. On trouve alors une grosse rate et une numération globulaire montre 6.600.000 globules rouges et 8.200 globules blancs. Le traitement se réduit au citrate de soude et à des ventouses scarifiées.

Examen. — L'examen révèle une splénomégalie manifeste, le pôle inférieur de la rate est très nettement perceptible, mou, régulier, environ à trois travers de doigts au-dessous du gril costal. Les bruits du cœur sont rapides et assourdis, la T. A. est à 15-8. Aux bases pulmonaires quelques râles de congestion.

Le reste de l'examen est totalement négatif.

Une numération montre alors 7.430.000 globules rouges et 8.200 globules blancs : les urines, de volume normal, ne contiennent pas d'albumine. Le B. W. est négatif. Le temps de coagulation est de 17 minutes, le temps de saignement de 3 minutes et demi.

La malade est alors traitée par des injections d'extraît hépatique, mais au cours du mois de décembre 1943, surviennent des accidents pulmonaires graves : un premier accident d'œdème aigu du poumon rapidement jugulé par la thérapeutique habituelle suivi quelques jours plus tard d'un deuxième accident du même ordre mais beaucoup plus grave, avec perte de connaissance pendant une heure, nécessitant des injections de morphine, atropine et coramine intraveineuses ainsi qu'une saignée très abondante. Un troi-

sième accident moins dramatique surviendra encore dans les jours suivants.

C'est à la suite de ces accidents que M. MARCHE décide de pratiquer l'Ankylostomothérapie.

Le 27 janvier 1944, 400 larves sont appliquées. Les jours suivants, l'érythème habituel apparaît, mais aucun trouble digestif ne se manifeste.

Pendant le premier mois du traitement l'amélioration est considérable, plus d'étouffements, plus aucun malaise, les forces reviennent et l'appétit est excellent.

Cependant, à la fin du mois de février, la malade présente des « engelures » qui la font beaucoup souffrir. Les orteils sont froids, douloureux à la pression et surtout fortement cyanosés, surtout le gros orteil à droite et le cinquième orteil à gauche. Les artères sont perméables, les oscillations normales. Le traitement (novocaïne intra artérielle) améliore ces troubles, sauf au niveau du cinquième orteil gauche qui présente bientôt un aspect gangréneux. En même temps s'installe un état fébrile et des troubles digestifs.

Le traitement par les sulfamides éteint la fièvre et le processus gangréneux semble se localiser à l'orteil, lorsque la fièvre remonte et s'installe une phlébite de la jambe gauche suivie quelques jours plus tard d'une phlébite de la jambe droite. Une cure sulfamidée à hautes doses ramène la température à la normale, mais les œdèmes restent volumineux, les douleurs sont toujours intenses et aucune crise urinaire ne se produit. Une cure digitalique et des injections intra-artérielles de novocaïne restent inefficaces, six injections intra-veineuses de Netpal provoquent une crise urinaire et la fonte des œdèmes.

Pendant cette période qui s'est étendue de février à mai 1944 aucune manifestation dyspnéiques n'a été enregistrée, mais par contre des douleurs épigastriques et de nombreuses crises de diarrhée sont survenues.

Le 10 mai 1944, la malade commence à se lever, quelques douleurs sciatique persistent seules, ainsi qu'un léger œdème mal-léolaire. L'état général est excellent; l'érythrose s'est fortement

atténuée. Il n'existe aucune cyanose au niveau du nez et des extrémités. La splénomégalie est inchangée. Une formule sanguine donne 4.120.000 globules rouges et 13.300 globules blancs .

Au mois de juillet, l'amélioration générale persiste, seul un léger œdème malléolaire se manifeste à la station debout prolongée. La coloration du visage est à peine plus marquée que normale. Le taux des globules rouges est de 3.910.000 et 11.000 globules blancs.

Actuellement, en novembre 1944, la malade a présenté, à l'occasion d'une petite infection saisonnière un accès de dyspnée nocturne facilement calmé par une injection de morphine.

La splénomégalie est inchangée, les bruits du cœur sont rapides et sourds, la T. A. est à 14-9.

OBSERVATION N° 9

Cette observation a été prise à l'hôpital Saint-Antoine dans le service du Docteur JAQUET et nous a été communiquée par son ancien assistant le Docteur PLAS.

M. F... depuis toujours avait la face congestionnée et avait tendance à un essoufflement rapide et même oppressé lors de petits **rhumes**; cependant il exerçait le pénible métier de terrassier qu'il abandonna pour celui de garde-voie.

En 1940, pour cyanose intense il entre à l'hôpital Saint-Antoine où on lui retire environ 250 gr. de sang. Il y a un an, au mois de mai 1943, il est frappé par une fatigue importante, le soir par une dyspnée plus ou moins marquée et s'alite; c'est alors que survient au bout de deux à trois jours une expectoration sanglante faite de sang rouge spumeux. Il entre à Saint-Antoine où les examens radiologiques et bactériologiques étant restés négatifs il est traité par des injections de gluconate de calcium. Il sort de l'hôpital pour être placé par un dispensaire dans un préventorium. Là, il se cyanose de plus en plus, il souffre de céphalée tenace, il

saigne facilement du nez; on l'envoie donc à l'hôpital où il rentre le 22 avril.

Antécédents. — On ne signale rien de particulier dans ses antécédents personnels. Un de ses frères est mort d'une maladie de poitrine.

Examen. — Dès l'abord l'examen montre la congestion de la face, plus marquée : aux pommettes où l'on distingue un fin lacis de capillaires ectasiés, aux lèvres qui sont violettes, le fond d'œil est plus vascularisé que normalement, la peau sur le reste du corps présente un piqueté rose.

L'abdomen est augmenté de volume, sonore; la percussion des flancs semble montrer de la matité; il n'y a pas de circulation collatérale. Le foie est augmenté de volume, douloureux à la pression. La rate n'est pas perceptible. L'auscultation des poumons révèle la présence de râles humides aux deux bases.

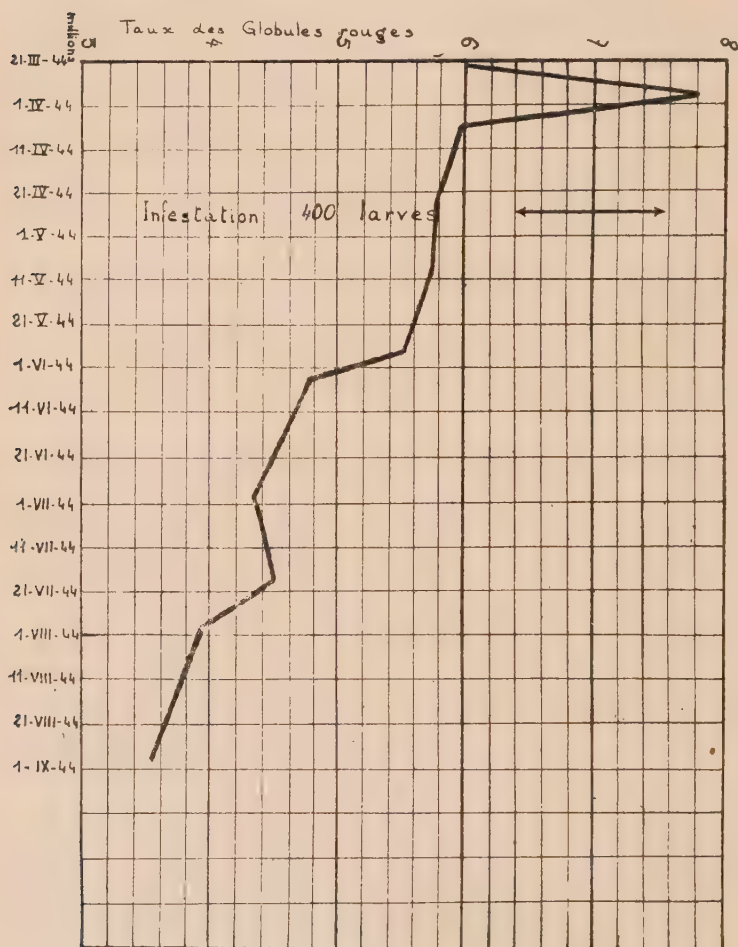
Au cœur les bruits sont plus sourds et il existe un bruit de galop. Radiologiquement le cœur est augmenté de volume dans toutes ses dimensions. La tension artérielle est à 16 1/2-10. Par ailleurs on retrouve l'existence de phénomènes douloureux, outre la céphalée intense et pénible, des douleurs thoraciques, des douleurs dans les jambes empêchant la marche.

Au point de vue digestif, il n'existe aucun trouble, le malade est gros mangeur et digère facilement et n'est pas constipé; il a maigri mais il pesait 87 kg. pour une taille de 1 m. 64. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux; il n'y a pas de signe de Babinski.

Examens paracliniques. — Les urines sont abondantes, plus de deux litres et ne renferment ni sucre ni albumine. Le sang : une numération faite le 23 mars 1944 donne 6.070.000 hématies. Le 28 mars : 7.830.000. L'urée sanguine est à 0,48. Le temps de saignement : 2 minutes; le temps de coagulation : 25 minutes. Vitesse de circulation : 20 secondes.

Le 27 avril on applique à la face externe de la cuisse droite 80 gouttes de solution contenant 5 larves par goutte. Un léger prurit se manifeste le soir même.

Le lendemain 28 avril on compte sur la peau de la cuisse 26 macules rose foncé de deux à cinq millimètres de diamètre, cen-



trées d'un point rouge ne s'effaçant pas à la pression. Il existe un prurit intermittent très discret.

Dans les jours qui ont suivi le malade n'a présenté qu'une

légère gêne épigastrique mais sans véritable douleur. De même la diarrhée a été très discrète.

L'amélioration clinique a suivi de peu l'infestation. Les phénomènes douloureux ont rapidement diminué pour disparaître ensuite.

L'érythrose a régressé très nettement; seul le visage présente encore quelques varicosités au niveau des pommettes.

La tension artérielle qui était à 16-11 le 27 avril est à 15-7 le 12 mai, à 14-9 le 1^{er} juillet et à 13-8 le 4 août.

Les hématies descendent régulièrement. De 5.760.000 le 26 avril, elles passent à 5.700.000 le 9 mai, à 5.420.000 le 29 mai, à 4.260.000 le 29 juin; elles resteront aux environs de 4.000.000 dans les mois suivants.

OBSERVATION N° 10

Cette observation nous a été transmise par M. RAMON médecin de l'hôpital Laënnec.

Elle concerne Monsieur M..., âgé de 50 ans, employé des P.T.T. C'est en 1937 que les premiers troubles sont apparus à la suite d'une néphrectomie pour hydronéphrose : céphalée, grande fatigue générale, fourmillements et démangeaisons des membres inférieurs et surtout une érythrose rapidement marquée. Cette érythrose fut d'abord localisée au visage puis apparut de la cyanose des mains et des pieds. On s'aperçoit alors de l'existence d'une grosse rate et le malade est envoyé à M. RAMON.

Antécédents. — En 1914, le malade a présenté de l'entérocolite et depuis il a toujours gardé un intestin fragile. Il souffrait en outre de troubles dyspeptiques. En 1934 il fait une pleurésie qui ne laisse pas de traces.

Examen. — L'érythrose frappe par son importance. Le visage est fortement coloré, les mains et les pieds sont cyanosés.

La splénomégalie est considérable : la rate envahit presque entièrement tout l'hémi-abdomen gauche; elle est irrégulière, bos-

selée, non douloureuse. Le foie dépasse un peu le rebord costal droit. Il existe une adénite inguinale bilatérale. Les poumons et le cœur sont normaux. La tension artérielle est à 17-11.

Une prise de sang est faite qui montre la présence de près de 9.000.000 de globules rouges.

On commence une série de 5 séances de radiothérapie sur la rate. Aucun résultat n'est obtenu. Le malade est ensuite traité par la phénylhydrazine. Les premières séries de ce médicament font tomber le chiffre des hématies à 4.000.000, mais le malade fait un ictère et la médication est arrêtée pendant trois mois. Elle est ensuite reprise et le taux des hématies reste équilibré entre 5 et 7 millions.

Cependant les maux de tête persistent toujours ainsi qu'un amaigrissement important et progressif. La rate ne diminue pas de volume et devient plus irrégulière et plus bosselée. L'érythrose ne diminue pas.

Devant la persistance des troubles et le peu d'influence de la phénylhydrazine, M. RAMON décide de pratiquer l'ankylostomothérapie. Le 6 juillet 1944, 500 larves sont placées à la face antérieure de la cuisse du malade. Cinq minutes après des picotements apparaissent et persistent pendant deux jours en même temps que l'éruption caractéristique se manifeste.

Au huitième jour une trachéite discrète apparaît avec gêne et irritation provoquant un peu de toux et d'expectoration.

Le 6 août surgit une douleur épigastrique assez intense à type de brûlure. Le 13 août commence une diarrhée très importante, six à huit selles par jour, liquides. On donne au malade de l'opium et de l'Alunozal. Cette diarrhée persiste pendant quinze jours à trois semaines puis le nombre des selles diminue progressivement.

L'amélioration clinique a suivi de peu l'infestation. Tout d'abord la céphalée a disparu, puis l'érythrose s'est nettement améliorée; il ne persiste plus actuellement qu'un fin lacs au niveau des pommettes. Les autres phénomènes douloureux au niveau des membres

inférieurs ont disparu. Le malade quoique encore fatigué se sent maintenant beaucoup plus alerte.

La rate, quoi qu'il soit difficile d'en juger après un espace de temps aussi court paraît avoir tendance à diminuer de volume.

La formule sanguine qui montrait le 4 juillet un chiffre de globules rouges de 7.400.000 ne donne plus le 19 août que 5.820.000 hématies, avec 26.000 globules blancs dont 16 pour 100 d'éosinophiles.

3°) LA MALADIE EXPERIMENTALE

TECHNIQUE DE L'INFESTATION.

L'infestation expérimentale est très facile à partir d'une coproculture : des selles contenant des œufs d'an-kylostome sont émulsionnées dans de l'eau ordinaire et additionnées d'environ la moitié de leur poids de poudre de charbon animal qui empêche la pullulation des bactéries et des levures. On laisse sédimenter dans un verre à pied et on décante le liquide surnageant; le sédiment pâteux ou semi fluide est versé dans un cupule de terre cuite et laissé à l'air pendant quelques heures jusqu'à ce qu'il soit à peu près solide. La cupule de terre cuite est mise dans un cristallisoir contenant un peu d'eau et recouvert d'une plaque de verre. On le place à l'étuve à 25°, les œufs éclosent; les larves rabditoïdes après une série de mues deviennent strongyloïdes, puis strongyloïdes infestantes.

Vers le dixième jour, ces larves passent par dessus les bords de la cupule et atteignent l'eau propre du cristallisoir où elles restent vivantes plusieurs semaines. On les rassemble par centrifugation douce, on les lave à l'eau physiologique stérile et on centrifuge à nouveau. Le sédiment est collecté dans très peu d'eau.

Avant de procéder à l'infestation il est nécessaire de compter les larves dans l'eau sous la loupe binoculaire. Pour cela on porte trois gouttes distinctes sur lame et

on compte les larves de chaque goutte. La moyenne donnera un chiffre exact sur lequel on se basera pour obtenir le nombre de gouttes qui sera versé sur un disque de papier buvard humide. Si chaque goutte contient 50 larves et qu'on veuille en faire pénétrer 500, on versera donc dix gouttes.

Le papier buvard est appliqué comme un emplâtre sur la peau du sujet. A mesure que la dessiccation se produit, les larves pénètrent à travers la peau.

Sur quelle région faire pénétrer les larves ? Il ne semble pas y avoir de région s'élection. La face antérieure de la cuisse est habituellement utilisée.

Plus délicat à déterminer est le nombre de larves à appliquer. Le Docteur L.-C. BRUMPT qui réalisa cette opération dans tous les cas connus à ce jour pense qu'il faut, d'emblée, atteindre un chiffre suffisant. Il applique maintenant de 400 à 700 larves.

Dans la première observation publiée, le nombre de larves était de 300 ce qui provoqua en trois mois une chute globulaire de 7.300.000 à 3.570.000 et incita alors les auteurs par mesure de prudence à administrer à quatre reprises des antihelminthiques (thymol, essence de chenopodium) pour provoquer l'expulsion partielle des larves, en même temps qu'un régime riche en protides est institué. Les globules rouges remontent alors régulièrement à la cadence d'environ 20.000 par jour pour se stabiliser trois mois après aux environs de six millions. Il fut d'ailleurs nécessaire par la suite de réankylostomiser deux fois cette malade.

Depuis, l'expérience a montré au Docteur L.-C. BRUMPT que le nombre optimum de larves se situe entre 400 et 700 dépendant du taux de la polyglobulie et du poids du sujet. En aucun cas il n'obtint de chute brutale ou trop accentuée du chiffre des globules rouges et il n'y

eut pas lieu, dans les observations suivantes, d'administrer d'antihelminthiques.

EVOLUTION DE LA PARASITOSE.

La maladie expérimentale ainsi réalisée est très facile à suivre dans son évolution. Elle se catque à peu près exactement, sauf en ce qui concerne les lésions cutanées, sur la maladie accidentelle créée par le parasite chez les mineurs ou chez les ouvriers travaillant dans les tunnels.

Le passage à travers la peau se manifeste au bout de cinq minutes par du prurit et au bout d'une heure quand on retire le papier buvard, on trouve un large placard urticarien qui disparaît en quelques heures. Vingt-quatre heures après il existe un érythème urticarien en nappe ayant la forme du disque de papier buvard dont il déborde un peu les limites. Il est fait de macules rosées lenticulaires à bords irréguliers séparées les unes des autres, veloutées au toucher, s'effaçant complètement à la pression. Elles sont souvent centrées par un poil. Ces éléments sont à la fois douloureux et prurigineux, surtout la nuit, empêchant les malades de dormir. Après 4 à 5 jours, ils s'effacent à moins qu'ils n'aient été grattés. Dans ce cas ils prennent le type prurigo et se pigmentent légèrement.

Ici réside une différence avec l'infestation naturelle. La gourme des mineurs témoigne aussi du passage des larves à travers la peau; elle consiste en éruptions polymorphes vésiculeuses, pustuleuses, impétigineuses qui sont le fait du grattage et de l'infestation secondaire due à des larves souillées alors que dans l'infestation expérimentales les conditions de propreté où l'on opère réalisent les lésions à minima de l'anakylostomose cutanée.

Le passage des larves dans les voies aériennes se fait

en général de façon silencieuse. C'est le troisième jour que les larves par le cœur droit arrivent au poumon. Leurs dimensions ne leur permettant pas le passage des capillaires, c'est par effraction en perforant l'alvéole pulmonaire qu'elles atteindront les voies aériennes d'où elles remonteront dans les bronches. En aucun cas il n'a été observé de manifestations pulmonaires cliniques ni radiologiques. D'autre part l'éosinophilie n'apparaît que plus tardivement. Ce n'est donc pas là une des étiologies du syndrome de LOEFFLER. On sait par ailleurs que le passage pulmonaire des larves d'*Ascaris* provoque un syndrome de LOEFFLER,

Le catarre des gourmes dont souffre les mineurs atteints d'Ankylostomose existe bien, mais il est dû au passage des larves dans la trachée et le larynx. Le malade de M. LOEDERICH dont l'observation a été exposée sous le n° 6 présenta au troisième jour une sensation d'irritation intense trachéo-bronchique avec douleurs rétro-sternales, toux pénible, incessante ne ramenant que peu d'expectoration dans laquelle l'examen ne mit jamais en évidence la présence de larves d'ankylostome.

La voix est rauque et il existe même de la dysphagie au cinquième jour témoignant du passage des larves dans l'œsophage. En une dizaine de jours ces phénomènes s'atténuent et disparaissent.

Les parasites atteignent le duodénum vers le huitième jour et si les signes de réaction duodénale apparaissent dès cette date ils restent légers pour ne devenir plus intenses que vers le trentième jour où le parasite atteint, avec l'état adulte, la taille de 15 mm.

Au début ce ne sont que des tiraillements épigastriques, surtout nocturnes qui l'ont bientôt placé à de véritables douleurs à type de crampe, de brûlure, de pincement ou de piquûre, exagérées par la palpation profonde, calmées momentanément par les aliments. La palpation

de la région abdominale réveille ces douleurs. Elles s'accompagnent plutôt d'une exagération de l'appétit que d'anorexie.

La diarrhée est un autre signe important de cette duodénite; selles fréquentes, 4 à 10 par jour, liquides, fécales, non dysentériques. Quelques fois au contraire, cette diarrhée est remplacée par une constipation opiniâtre.

Ces troubles intestinaux qui peuvent être assez intenses pendant un à deux mois tendent à s'atténuer par la suite. Ils correspondent à ce que les noirs des Antilles appellent le « mal ventre » qui précède et accompagne les grandes anémies. Une série de radiographies faite par le Docteur PORCHER sur le malade de M. LAEDÉRICH a montré que la troisième portion du duodénum est dilatée, stasique et donne l'impression de fluxion pariétale avec plissement anarchique. Ce même aspect se retrouve moins marqué sur la première anse jéjunale.

Ces constatations se superposent aux résultats des autopsies pratiquées sur les sujets morts au cours d'anémies intertropicales, le troisième duodénum y montre en effet un ponctué hémorragique et de l'œdème de la muqueuse.

RESULTATS OBTENUS PAR L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE — ACTION SUR LA POLYGLOBULIE — COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS.

L'action favorable de l'ankylostome sur la polyglobulie ne tarde pas à se manifester aussi bien du point de vue hématologique que clinique.

Les hématies restent à leur taux initial de 7 à 10 millions selon les cas jusqu'à la fin du premier mois environ. Puis elles tombent progressivement et régulièrement pour atteindre 4 millions à la fin du troisième mois. Elles remontent alors lentement pour se fixer à un

taux normal ou légèrement supérieur à la normale vers le sixième mois.

La chute globulaire n'est jamais brusque et ne dépasse pas 4 millions habituellement. Il n'est pas nécessaire de donner des antihelminthiques si ce chiffre est atteint, les globules rouges remontant spontanément à un chiffre subnormal. Tout au plus peut-on donner un régime riche en protides animales. D'ailleurs en aucun cas on a à craindre d'anémie importante avec la quantité d'ankylostomes appliquée car on sait qu'il faut une infestation d'au moins 1.000 vers pour créer une maladie grave.

Les variations de l'hémoglobine font que la valeur globulaire reste en général voisine de l'unité. Quelques fois se produit une hypochromie ce qui n'étonne pas dans l'Ankylostomose, mais, fait paradoxal, coexiste avec un chiffre de globules un peu supérieur à la normale; ceci la rapproche des cas de polyglobulie chloro-anémiques signalés par AUBERTIN dans l'intoxication oxycarbonée chronique. Il suffit alors de donner du fer sans rien changer au traitement par l'ankylostome. C'est ainsi que la première malade traitée par MM. DUVOIR L. POLLET et L.-C. BRUMPT présenta à un certain moment du traitement une valeur globulaire égale à 0,8 avec un chiffre de globules rouges de 5.700.000.

La leucocytose suit une courbe inverse de celle des globules rouges; elle atteint au troisième mois son chiffre maximum de 40 à 60.000 pour baisser ensuite. Elle se fait aux dépens des polynucléaires neutrophiles et surtout éosinophiles qui atteignent jusqu'à 75 % le troisième mois, 25 % le sixième, 15 % à la fin de l'année.

L'amélioration clinique précède souvent la chute globulaire, ce fait étant dû peut-être à la diminution de la masse sanguine. L'érythrose, la somnolence, la céphalée, les troubles oculaires, les vertiges disparaissent et cette

amélioration persiste des mois et des années. Au cours du traitement dans les dix observations connues à ce jour il n'a pas été observé de complications de la polyglobulie. Deux de ces malades sont morts pourtant, l'un de défaillance cardiaque, l'autre de démence sénile. Dans les deux cas la parasitose n'a pu être invoquée comme facteur d'aggravation.

Dans la plupart des cas observés, il a été enregistré une baisse de la pression artérielle portant à la fois sur la maxima et sur la minima. Est-ce en diminuant la masse sanguine ou la viscosité du sang ou encore en supprimant la congestion rénale ? Dans l'observation n° 6 due à M. LAEDERICH le malade présentait au départ une albuminurie, une hématurie microscopique, des cylindres hématiques, une urée sanguine à 0,69 et sa pression artérielle était à 20-13. Quelques mois après l'infestation parasitaire, les urines étaient normales, l'urée sanguine à 0 gr. 27 et la pression artérielle à 16-10.

Quant aux modifications humorales au cours du traitement elles ont été peu étudiées, mise à part l'oxycarbonémie. On ne remarque pas de variations constantes du taux du CO, ni parallèles, ni inverses de celles des hématies. Si la polyglobulie est un processus de défense contre l'oxycarbonémie endogène on s'attendrait à voir la chute des hématies s'accompagner d'une élévation de CO. Au contraire si la polyglobulie engendre l'oxycarbonémie cette dernière devrait baisser.

Le succès de l'infestation est parfois annoncé par l'apparition des hémorragies occultes et des œufs de parasite. La réaction de MEYER ne se montre pas toujours positive. Dans l'observation n° 1 elle le fut au vingt-troisième jour, dans l'observation n° 4, au quarantième jour seulement. Dans les autres observations la réaction ne fut pas toujours pratiquée.

Les œufs de parasite apparaissent dans les selles vers

le quarantième jour dans l'observation n° 1. Ils oscillent entre 15.000 et 4.500, mais cette femme étant une constipée habituelle dont la selle bihebdomadaire est très concentrée en œufs.

On sait d'après GRASSI et PARONA que la présence de 1.000 ankylostomes (500 mâles et 500 femelles) correspond à celle de 15.000 à 18.000 œufs par gramme de matière fécale, ce chiffre variant suivant la consistance des selles et leur volume quotidien. En pratique courante on peut conclure en examinant entre lame et lamelle une goutte de selle, ce qui correspond à un trentième de gramme. Il y aura autant de femelles chez le malade que l'on compte d'œufs dans la préparation; il faudra naturellement multiplier par 2 le chiffre obtenu pour connaître le nombre total de vers mâles et femelles hébergés. Cette numération est un moyen de vérifier le succès de l'infestation et de connaître le nombre de parasites qui ont traversé la peau. On peut également le lendemain de l'infestation compter les piqûres faites par l'ankylostome sur la peau du malade.

MECANISME DE LA CHUTE GLOBULAIRE.

On s'est toujours demandé quel était le mécanisme de l'anémie ankylostomique.

L'action spoliatrice a d'abord été invoquée. Il n'est pas prouvé que l'ankylostome de l'homme soit hématophage car, aux autopsies, on ne trouve pas de sang dans le tube digestif des parasites. On a dit que le vers se nourrissait en broutant la muqueuse qu'il faisait saigner. Or il est curieux qu'on ne constate qu'exceptionnellement du méléna. Bien plus, les sensibles réactions microchimiques de recherche du sang dans les selles ne sont positives que par intermittences. Même si l'on admet l'hémorragie on s'explique mal l'action favorable sur la poly-

globulie : une ventouse scarifiée posée chaque jour ne produirait pas une déglobulisation aussi importante (M. DUVOIR).

Pour certains auteurs le vers aurait une action traumatique et bactérifère. La plaie duodénale constituerait la porte d'entrée de l'infection. L'argument principal en faveur de la nature infectieuse de l'anémie est l'hyperleucocytose et la polynucléose. Cependant les malades observés pendant des mois à l'hôpital ne se sont jamais présentés comme des infectés.

La théorie toxique retient davantage l'attention. On a émis l'hypothèse que l'anémie était due à des substances toxiques inoculées par les vers ou éliminées par eux et résorbées par l'intestin. LOEB de Philadelphie a extrait de la moitié antérieure des vers (contenant les glandes céphaliques et les glandes cervicales) une substance anticoagulante. Le ver secréterait une toxine comme la sangsue l'hirudine. Cette substance a peut-être une action sur l'hématopoïèse. On a décrit des polyglobulies chez des porteurs d'ankylostomes correspondant peut-être à une excitation de la moelle osseuse par de petites doses du toxique.

Inversement chez certains des polyglobuliques traités par l'ankylostomothérapie, on a vu le taux des érythroblastes de la moelle osseuse revenir à la normale comme si le toxique avait une action inhibitrice à fortes doses.

L'éosinophilie est encore un phénomène toxique. Il existe chez les malades infestés de 20 à 40.000 leucocytes éosinophiles par millimètre cube ; on peut se demander si une telle quantité de substance éosinophile n'a pas une activité physiologique particulière. En général, l'éosinophilie est considérée empiriquement comme un signe favorable. La création d'une éosinophilie ne constituerait-elle pas à elle seule une thérapeutique ?

La théorie carentielle est encore une pathogénie vrai-

semblable de l'anémie ankylostomique. La troisième portion du duodénum doit jouer un rôle dans la sécrétion ou la résorption du facteur antianémique. La muqueuse irritée ou détruite par le vers ne peut assumer cette tâche, d'où l'anémie. Inversement, la polyglobulie est attribuée par certains auteurs à une hypersecrétion de facteur antianémique. On voit donc que là encore les mécanismes de l'anémie ankylostomique et de la polyglobulie ont une analogie étroite. De plus sous l'influence de l'ankylostome on a une anémie hypochrome et l'intestin étant le lieu où est résorbé le fer on a une anémie ferriprive due, elle aussi, à la destruction de la muqueuse.

L'Ankylostome, comme on le voit, constitue peut-être un traitement pathogénique de la polyglobulie, maladie à laquelle on opposait surtout jusqu'ici des thérapeutiques symptomatiques.

4°) INDICATIONS DE LA METHODE

L'Ankylostomothérapie, indépendamment de ses avantages, tire beaucoup de ses indications des inconvénients et des dangers des autres méthodes. On a vu que la phénylhydrazine était extrêmement difficile à prescrire, la dose maniable était très étroite entre la dose utile et la dose toxique; le produit s'accumule et donne des effets retardés. De plus, elle est contre-indiquée chez les grands hypertendus, les cardiaques, les rénaux, les sujets dépassant 70 ans.

La radiothérapie peu active, le Thorium X dangereux pour la série blanche provoquent des accidents graves. L'Ankylostomothérapie est donc indiquée dans tous les cas où les autres méthodes ont échoué. Cependant maintenant que cette thérapeutique est parfaitement au point, il n'est pas besoin d'attendre pour s'en servir qu'un des autres modes de traitement ait fait faillite. D'emblée on peut et on doit la mettre en œuvre dans toutes les polyglobulies primitives quelle qu'en soit la forme et quel qu'en soit le stade.

On peut d'ailleurs l'associer avec une autre méthode : le régime privé de protéines animales se montre actif lorsqu'il est institué au cours de l'Ankylostomothérapie.

Dans les polyglobulies secondaires il est évident que le traitement étiologique de la maladie causale reste le premier souci du thérapeute. Toutefois les polyglobulies secondaires graves par leur importance et risquant de ce fait de provoquer des manifestations secondaires gênantes.

tes ou dangereuses pour le malade sont justiciables de cette méthode.

Les contre-indications sont fort rares. Seule la tuberculose splénique, de diagnostic clinique d'ailleurs difficile, est la contre-indication absolue. Il pourra tout au plus se poser un problème de changement de profession chez les mineurs ou chez un ouvrier susceptible de travailler sous un tunnel.

LES AVANTAGES DE L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE.

En regard des autres méthodes de traitement, l'Ankylostomothérapie présente de multiples avantages. Tout d'abord sa simplicité. Elle peut être appliquée par un praticien de campagne puisqu'elle ne nécessite pas d'appareil radiologique et que la surveillance hématologique est réduite au minimum, la déglobulisation étant lente, régulière, jamais dangereuse.

Elle est essentiellement une méthode ambulatoire qui, non seulement ne nécessite pas l'hospitalisation, mais même n'interrompt en rien les occupations du sujet. Enfin, l'action des ankylostomes est prolongée puisque leur longévité atteint cinq ou six ans. Il n'est même pas impossible, l'avenir le montrera, que les lésions créées sur le duodénum par les vers rendent la guérison définitive. En tous cas, l'infestation s'éteint d'elle-même et s'il était utile, elle pourrait être immédiatement interrompue, tandis qu'il n'est pas possible d'arrêter les effets du Thorium injecté.

INCONVENIENTS DE L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE.

L'Ankylostomothérapie n'est pas sans présenter quelques inconvénients.

Le principal c'est que, lorsqu'on est appelé en raison du taux de la polyglobulie à inoculer un nombre important de vers, on crée une véritable maladie expérimentale que caractérisent surtout une duodénite douloureuse et de la diarrhée.

Certains malades infestés ont accusé une véritable douleur de la région épigastrique apparaissant vers le huitième jour et s'accroissant à la fin du premier mois. Elle persiste deux mois environ et s'atténue. En même temps les selles sont fréquentes, quatre à dix et davantage même, par jour. Ces troubles peuvent diminuer d'intensité par la prise de poudres inertes et d'extrait d'opium.

Le Docteur L.-C. BRUMPT signale que quelques malades, tout en appréciant la disparition de leurs troubles fonctionnels dus à la polyglobulie, se sachant parasités ont tendance à mettre sur le compte des ankylostomes tous les maux qu'ils peuvent présenter. C'est ainsi que la malade de M. CHEVALLIER demanda l'interruption du traitement. Il est donc préférable, lorsqu'on soupçonne une tare psychopathique chez un malade de ne pas l'éclairer sur le détail du traitement.

Un inconvénient majeur serait de créer des porteurs d'ankylostomes qui répandraient leurs parasites autour d'eux et sèmeraient la contagion. Mais pareil danger n'est pas à craindre en France où la température moyenne n'est pas suffisante pour permettre le développement de l'ankylostome.

Par ailleurs les larves meurent rapidement dans les fosses d'aisance et l'usage des chaussures supprime en outre toutes chances d'infestation.

CONCLUSIONS

I. — Les polyglobulies primitives et même certaines polyglobulies secondaires sont toujours très graves. Jusqu'à présent il n'en existait que des traitements peu efficaces ou dangereux.

En effet, les injections d'extrait de rate sont peu actives. La phénylhydrazine est plus efficace mais est dangereuse à manipuler. Les rayons X sont à la fois peu efficaces et dangereux.

II. — MM. M. DUVOIR, L. POLLET et L.-C. BRUMPT ont proposé en 1940 une méthode, réalisée dès le mois de janvier 1939, L'ANKYLOSTOMOTHERAPIE. Cette méthode est basée sur l'anémie que provoque l'Ankylostoma duodénale, anémie progressive, évoluant lentement, facile à interrompre. L'infestation parasitaire est aisément réalisée par le thérapeute.

III. — Le succès obtenu par MM. DUVOIR, L. POLLET, L.-C. BRUMPT a incité d'autres auteurs à essayer cette méthode. Dix observations dont la plupart sont encore inédites résument l'histoire des malades traités à Paris par l'Ankylostomothérapie.

IV. — De l'examen de ces dix observations on peut conclure que la méthode est plus efficace que les méthodes classiques. Dans les dix cas l'amélioration clinique s'est produite, précédant de peu l'amélioration hématologique. Un mois après l'infestation les globules rouges

commencent à baisser pour atteindre la normale du troisième au sixième mois. Un recul suffisant manque encore pour apprécier la durée de l'amélioration ainsi produite.

V. — En dépit de rares et légers inconvénients possibles (duodénite et diarrhée) cette méthode se montre efficace, sans dangers et nous paraît à l'heure actuelle, digne d'être essayée dans tous les cas de polyglobulies primitives et dans certains cas de polyglobulies secondaires.

Vu, le Doyen :
BAUDOUIN

Vu, le Président :
DUVOIR

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMI (P.). — L'équilibre cytologique de la moëlle osseuse. (*Le Sang*, 1942-43).
2. ACHARD. — L'Erythrémie. (*Journal des Praticiens*, Novembre 1933).
3. BARDIN. — Etude sur le traitement par les Rayons X des polyglobulies et particulièrement des polyglobulies secondaires. (*Thèse Paris* 1929).
5. BAUDON (M.). — Le Thorium X. Indications en thérapeutique. (*Société de Médecine et de Climatothérapie*, Nice, mars 1937).
5. BETHON (L.) et MARCOULIDES. — Erythrémie essentielle peu influencée par la téléroentgenthérapie totale, rapidement améliorée par le chlorhydrate de phénylhydrazine. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1936).
6. BRUMPT (E.). — *Précis de Parasitologie*.
7. BRUMPT (L.-C.). — Le traitement des polyglobulies par l'Ankylotomothérapie. (*Le Progrès Médical*, 10 avril 1944).
8. CHEVALLIER (M.). — Les anémies parasitaires. (*Revue de pathologie comparée et d'Hygiène générale*, N° 496, janvier 1938).
9. CLERC (M.). — Les polyglobulies et leur traitement. (*Le Concours Médical*, 13 octobre 1935).
10. DECOURT (J.), JOLY (M.), BLAISE (G.). — Maladie de Vaquez traitée avec succès par la téléroentgenthérapie totale. (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1937).

11. DERVILLE et LANZAC-FATTE. — L'action toxique de la phénylhydrazine. (*Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 10 décembre 1935).
12. DULISCOUET et DORE. — Trois cas de maladie de Vaquez. Interprétation des signes hématologiques. (*Archives de Médecine et de Pharmacie navales*, janvier 1938).
13. DUVOIR (M.), POLLET (L.), BRUMPT (L.-C.) et CHENEBAULT. — Un cas de polyglobulie chez un artériopathe traité depuis trois ans par ankylostomose provoquée. (*Le Sang*, n° 2, 1942).
14. DUVOIR (M.) et BRUMPT (L.-C.). — Présentation d'un cas de dermatite parasitaire provoquée par « *Ankylostoma duodénale* ». (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 2, février 1942).
15. DUVOIR (M.) et BERNARD (J.). — Maladie de Vaquez. Traitement par la phénylhydrazine. Ictère. Etude de la viscosité sanguine. (*Société d'hématologie*, avril 1933).
16. FIESSINGER (N.) et Mme LAUR. — Anémie expérimentale par la phénylhydrazine chez le lapin. (*Société d'hématologie*, 2 décembre 1931).
17. FIESSINGER (N.) et Mme LAUR. — Recherches expérimentales sur l'intoxication par la phénylhydrazine. (*Le Sang*, 1932).
18. FIESSINGER (N.), LEROUX (R.) et GRISLAIN (J.). — Tuberculose de la rate dans la maladie de Vaquez. (*Académie de Médecine*, 15 décembre 1942).
19. GERMAIN (A.), LE GALLOU et GAUTRON. — Un cas de maladie de Vaquez traitée par l'irradiation de la région pyloro-duodénale. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 16 février 1940).
20. GUILLAIN (G.), MATHIEU (P.) et LEREBoullet (J.). — Action curative de l'irradiation de la région pylorique dans un cas de polyglobulie. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1942).
21. HESSE (Erich), FRANCKE (Hans), HERING (Hellmuth). — La détoxication de la phénylhydrazine.

22. LANDEAU (A.) et HELD (J.). — Remarques sur l'ictère hémolytique transitoire produit expérimentalement chez l'homme et sur la valeur médicamenteuse de la phénylhydrazine. (*Archives des Maladies de l'appareil digestif*, avril 1927).
23. LANGERON (L.) et Mlle SENNELERART. — Polyglobulie et érythrémie. Action de la phénylhydrazine. (*Le Sang*, n° 4, 1936).
24. LAEDERICH, BRUMPT (L.-C.), TEYSSIER (M.) et GOSSET. — Cas d'érythrémie traité par Ankylostomose provoquée. (*Société Médicale des Hôpitaux*, mars 1944).
25. LOEPER et BOULENGER. — Sur un cas de polyglobulie. Juillet 1943.
26. MARCHAL et MALLET. — La téléroentgentherapie totale. (*Le Sang*, 1933).
27. MARCHAL, MALLET et SOULIE. — Deux cas de polyglobulie traités par la roentgentherapie totale. (*Société française d'hématologie*, mars 1938).
28. MARCHAL, MALLET et BELLIN (A.). — Les résultats actuels de la téléroentgentherapie totale dans le traitement des hémopathies. (*Paris Médical*, février 1938).
29. DE MEYER et SLUYS. — Deux cas de maladie de Vaquez traités par la roentgentherapie de la moelle osseuse. (*Le Scalpel*, Bruxelles, février 1932).
30. MOUQUIN. — L'action des Rayons X sur les éléments figurés du sang. (*Thèse Paris* 1923).
31. MOUZON. — Sur quelques travaux concernant l'utilisation thérapeutique des extraits de rate et leur action sur les éléments figurés du sang. (*Presse Médicale*, 1930).
32. PAGNIEZ, LE SOURD, BEAUJARD. — Essai de traitement radiothérapique prolongé dans un cas d'Erythrémie. (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1913).
33. PAGNIEZ et ROUQUES. — Polyglobulie tardive d'origine cardiopulmonaire traitée et guérie par la radiothérapie. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, juin 1928).

34. PAGNIEZ et ROUQUES. — Le traitement radiothérapique des polyglobulies. (*Presse Médicale*, 1930).
35. PAGNIEZ (Ph.). — Le traitement des polyglobulies par un régime pauvre en albumines. (*Presse Médicale*, août 1938).
36. DE PRADES. — Le Thorium X dans la pratique journalière. (*Journal de Médecine*, Paris 1923).
37. DE PRADES. — Le Thorium X en thérapeutique. (*Journal des Praticiens*, mai 1926).
38. PECHER (Y.). — Système nerveux central et éléments figurés du sang. (*Thèse*, Paris 1940).
39. PETIT, MARCHAND, JALOUSTRE. — Les effets généraux des injections de Thorium X sur l'organisme. (*Académie des Sciences*, décembre 1921).
40. PETIT, MARCHAND, JALOUSTRE. — Action du Thorium X sur le sang. (*Les Sciences Médicales*, février 1922).
41. RAVAZI. — Contribution à l'étude de l'Erythrémie et de son traitement par la phénylhydrazine. (*Thèse* Paris 1940).
42. RAVINA (A.). — Traitement de la polyglobulie primitive par l'irradiation du pylore. (*La Presse Médicale*, 15 février 1939).
43. SOLOMON. — *Traité de Radiothérapie profonde*.
44. STENSTROM (K.-W.), HALLOCK (Ph.), WATSON (C.-S.). — Negative results of irradiation therapy of the pylorus and Bruner glands area in patients with polycythemia vera. (*The American journal of the Medical Sciences*, mai 1940).
45. VAQUEZ et LAUBRY. — Cyanose avec splénomégalie et polyglobulie. (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1904).
46. VAQUEZ. — Traitement par la phénylhydrazine. (*Société française d'hématologie*, février 1932).
47. VAQUEZ et MOUQUIN. — Le traitement de l'érythrémie par la phénylhydrazine. (*Presse Médicale*, 4 juillet 1934).
48. WEILL (P.-E.). — Quelques observations sur le traitement par le Thorium X. (*Société des hôpitaux*, avril 1932).
49. WULC RUBIN. — Le Thorium X. (*Thèse de Lyon*, 1936).